# Schwangerschaft und Immunität.

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Grossherzoglich Badischen
Albert- Ludwigs- Universität
zu Freiburg i. Br.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Heinrich Herzberg
prakt. Arzt aus Aerzen.

Rietberg i. W.
Buchdruckerei J. Löwenstein
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität

**Freiburg i. Br.**

Dekan:

**Geheimrat Prof. Dr. Hoche.**

Referent:

**Geheimrat Prof. Dr. Krönig.**

Meinem lieben Grossvater,

dem

Kaufmann Julius Herzberg

in Aerzen

zu seinem 85. Geburtstage gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545323_0058

# Literatur.


**E. Abderhalden:** Die Anwendung der opt. Methode auf dem Gebiete der Jmmunitätsforschung (Med. Kl. 1909. 41.)

„ Schutzfermente des tierischen Organismus (Berlin 1912.)

„ Diagnose der Schwangerschaft. (Münchener Med. Wochenschrift 1912 No. 24, 36, 40 u. Deutsche Med Wochenschrift 1912. 46.)

„ Ueber Serumfermentwirkungen bei Schwangeren und Tumorkranken. (Münchener Med. Wochenschr. 1913. 8.

„ Zur Frage der Spezifität der Schutzfermente. Münch Med. Wochenschr. 1913. 9.)

**Derselbe, R. Freund u. L. Pinkussohn:** Serologische Untersuchungen mit Hülfe der opt. Methode während der Schwangerschaft und speziell bei Eklampsie. (Praktische Ergebnisse der Geburtshülfe 1910.)

**Derselbe und Kiutsi:** Zeitschrift für physiolog. Chemie (Bd. 77. Heft 4.)

**Ahlbeck und Lohse:** Ein Versuch, das Eklampsiegift auf experimentellen Wege nachzuweisen. (Zeitschrift für Geburtshülfe u. Gynäkologie Bd. 62 Heft 1.)

**Aschnev B.:** Serumfermentreaktion (Berlin klin. Wochenschr. No. 27. 1913.)

**Ascoli:** Zur experimentellen Pathogenese der Eklampsie. (Zentralblatt für Gynk. 1902. 49. Münchener Med. Wochenschrift 1902. 34.)

**K. Bamberg und Th. Brugsch:** Ueber den Uebergang von Agglutininen von der Mutter auf das Kind (Med. Klinik. 1907. 31.)

**T. Baron und J. Castaigne:** Etude expérimental du passage des substances toxiques du foetus à la mère. (Arch. de Méd. expériment X. 5. 1898.)

**Bauer und Lehndorff:** Das Verhalten des Serums Schwangerer zur Kobragift-Pferdehämolyse. (Folia serologica 1909 Bd. 3.)

**Becker**: Der Antitrypsingehalt des Blutes in der Gynäkologie. (Münchener Med. Wochenschr. 1909. 27.)

**Behn**: Ergibt das Dialysierverfahren von Abderhalden eine spezif. Schwangerschaftsreaktion (Zentralblatt für Gynäkologie. 1913. No. 17.)

**E. v. Behring**: Die klinische Bedeutung der Lehre der Proteinüberempfindlichkeit. (Münch. Med. Wochenschrift 1912. 21.)

**P. Bergell und E. Falk**: Ueber die Funktion der Placenta. (Münch. Med. Wochenschrift 1908. 43.)

**P. Bergell und W. Liepmann**: Ueber die in der Placenta enthaltenen Fermente. Münch. Med. Wochenschrift 1905. 46.)

**A. Brauereisen**: Ist die Eklampsie eine Jmmunitätsreaktion? (Zeitschr. für Geburtsh. u. Gyn. 1912. 61.)

**A Brion**: Ueber die Beeinflussung der häufigsten acuten Infektionskrankheiten durch Gravidität (Zeitschr. für klin. Medizin 1905.)

**W. Busse**: Opsoninuntersuchungen bei Mutter und Kind (Gynäk Rundschau 1909 Heft 10.)

**A. Charvin**: Transmission des Toxines du foetus à la mère (Ann. du Gynäkl. L. p. 1898.)

**A. Dienst**: Neuere Untersuchungen über das Wesen der Eklampsie etc. (v. Volkmanns Sammlung klin Vorträge N F. N. 342. 1902).

„ Das Eklampsiegift in der Placenta (Zentralblatt für Gynäk. 1905. 12.)

„ Die Pathogenese der Eklampsie in ihren Beziehungen zu normalen Schwangerschaft etc. (Arch. für Gynäk. 1908.)

**P. W. Dofeld**: Der Unterschied zwischen dem Blute der Mutter und des Kindes auf Grund von gegenseitigen biolog. Untersuchungen (Journal f. Geb. u. Gyn. 1901.)

**E. Engelhorn**: Biolog. Diagnose bei Schwangerschaft (Münch. Med. Wochenschrift 1913. 9.)

**P. Esch**: Harn und Serumtoxicität bei Eklampsie (Münch. Med. Wochenschr. 1912.)

„ Ist die Geburt als ein anaphylaktischer Vorgang aufzufassen? ( Münch. Med. Wochenschr. 1912.)

**A Falev**: Ueber eine besondere Reaktion des Blutserums im pueperalen Zustande. (Zentralblatt f. Gyn. 1910.)

**E. Falk**: Jnjektionen von Placentarblut bei Carcinomen (Berl. klin. Wochenschr. 1908. 30.)

**J. Felländer**: Ist die Eklampsie eine anaphylaktische Erscheinung? (Zeitschr. für Geb. u. Gyn. 1911. Heft 1)

**F. Fieux u. P. Mauriac**: Ueber die Möglichkeit einer Toxämie durch Zottenelemente und Serodiagnostik der Schwangerschaft in den ersten Monaten der Gravidität (Ann. de gyn. et d'obst. 1910).

**G. Finkel**: Ueber den Einfluss des normalen und des Immunserums auf die Giftstoffe des placentaren Gewebes (Journal für Gebr. und Gyn. 1910.)

**Frank-Heimann**: Die biologische Schwangerschaftsreaktion nach Abderhalden und ihre klin. Bedeutung (Berl. klin. Wochenschr. 19:2. 36.

**O. Frankel**: Zur Frage der Placentartoxine (Gyn. Rundschau 1909.)

„ Ergebnisse der Serologie für die Geburtshülfe und Gynäkologie (Prakt. Ergebnisse der Geburtshülfe 1909/10).

**Derselbe und Handowsky**: Zur experimentellen Placentaforschung (Gyn. Rundschau 1909. Heft 10.

**Derselbe u. Richter**: Ueber Cobralyse bei Eklampsie.

**Franz**: Ueber die Bedeutung der Eiweisszerfallstoxikose bei Geburt und Eklampsie (Münch. Med. Wochenschr. 1912, 31.)

„ Ueber das Verhalten der Harntoxicität in derSchwangerschaft, Geburt und Wochenbett (Archiv für Gyn. Bd. 96. 2.)

**R. Freund**: Weitere Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft (Referat in Centralblatt für Gyn. 43.)

„ Zur Toxikologie der Placenta (Zentralblatt für Gyn. 1907.)

„ Ueber Eklampsiegift (Münch. Med. Wochenschr. 1907 5.)

„ Zur placentaren Eklampsieforschung (Berl. klin. Wochenschr. 1909. 15.)

„ Ueber 3 Fälle geheilter Schwangerschaftstoxikosen (Kongress für Gyn. München 1911.)

„ Mit Pferdeserum geheilte Schwangerschaftstoxikose. (Deutsche med. Wochenschr. 1911. 52.)

„ Serumtherapie bei Schwangerschaftstoxikosen. (Referat in der Gesellschaft der Charité-Aerzte Februar 1911.)

„ Serumtherapie bei Schwangerschaftstoxikosen. (Med. Klinik 1911 No. 10.

**Derselbe u. Brahm**: Schwangerschaftsreaktion mittels der opt. Methode und des Dialysierverfahrens (Münch. Med.

Wochenschr. 1913 No. 13.)

**R. Freund u. Mohr:** Zur Giftwirkung der Placenta (Naturforscherversammlung 1908.)

**F. Fromme:** Ueber gesteigerte Reaktionsfähigkeit Schwangerer gegen artfremdes Eiweiss. (Berlin. klin. Wochenschr. 1911. 12. Referat in der Gesellschaft der Charité-Aerzte Februar 1911.)

„ Schwangerschaft und Anaphylaxie (Münch. Med. Wochenschr. 1912.)

**Gottschalk:** Abderhaldensche Schwangerschaftsreaktion (Berlin. klin. Wochenschr. 1913. No. 25.)

**E. Gräfenberg:** Der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutserums während der Schwangerschaft auf trypt. Einflüsse der Eioberfläche. (Münch. Med. Wochenschr. 1909. 14.)

„ Beiträge der Physiologie der Eieinbettung (Zeitschr. für Geb. u. Gyn. 1910.)

„ Ueber die Veränderungen der Toxicität des Serums im Wochenbett (XIV. Kongress der deutschen Gesellschaft für Gyn. München 1911.)

**Derselbe u. Thies:** Ueber die Wirkung des arteigenen fötalen Eiweisses auf normale u. trächtige Meerschweinchen etc. (Zeitschr. für Jmmunitätsforschung u. experimentelle Therapie 1911. I. Teil.)

**E. v. Graff u. Zubrzycki:** Biolog. Studien über mütterliches und Nabelschnurblut (Arch. für Gyn. Bd. 96.)

„ Kobragiftpferdehämolyse (Münchener Med. Wochenschr. schr. 1912.)

**R. Graf u. Landsteiner:** Versuche über die Giftigkeit des Blutserums bei Eklampsie (Zentralblatt für Gyn. 1909.)

**J. Gross. u. E. Bunzel:** Ueber das Vorkommen lecithinausflockder u. complementbindender Substanzen im Blut Eklamptischer (Wiener klin. Wochenschr. 1909. 22.)

**Grube und Reiferscheid:** Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schwangerschaftstoxikämie. (Med. Klinik. 1912. 14.)

**Guggisberg:** Ueber die klinische Verwendung der Opsonine bei Schwangeren und Wöchnerinnen (Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1909. 1.)

**Guggisberg**: Experimentelle Untersuchungen über die Toxikologie der Placenta (Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1910.)

„ Experimentelle Untersuchungen über Beziehung zwischen Eklampsie und Anaphylaxie. (XIV. Kongress der deutschen Gesellschaft für Gyn. München 1911.)

**J. Halban**: Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute (Wiener klin. Wochenschr. 1900. 24.)

**Derselbe u. Landsteiner**: Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums etc. (Münch. Med. Wochenschr. 1903. 12.)

**A. von der Heyde**: Experimentell biologische Untersuchungen über den Geburtseintritt (Münch. Med. Wochenschr. 1911. 32.)

**Derselbe u. Krösing**: Bedeutung der Antitrypsinbestimmung für die Gynäkologie. (Zeitschr. für Geb. und Gyn. 1910.)

**F. Heymann**: Neuere Arbeiten über die physiolog. Blutbeschaffenheit bei Schwangeren und Neugeborenen etc. (Folia haematologica 1906. 1—2.)

„ Bewertung der Abderhaldenschen Reaktion (Münch. Med Wochenschr. 1913. No. 17.)

**Heynemann**: Serologische Untersuchungen in der Schwangerschaft (Monatschr. f. Geb. u. Gyn. 1910).

„ Eine Reaktion im Serum Schwangerer, Kreissender und Wöchnerinnen (Arch. für Gyn. 1910 Bd. 90.)

**Hirschberg**: Die Ueberempfindlichkeitsercheinungen in der Schwangerschaft (Berl. klin. Wochenschr. 1911. 15.)

**J. Hofbauer**: Ueber Fermente der Placenta (Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gyn. Dresden 1907).

„ Beiträge zur Aetiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikosen (Zeitschr. für Geb. u. Gyn. 1908. Bd. 61.)

„ Schwangerschaftstoxikämie (Deutsche Med. Wochenschr. 1910. No. 36.)

**Jaworski u. Szymanowski**: Serodiagnostik der Schwangerschaft (Wiener klin. Wochenschr. 1913. No. 13.)

**G. Jochmann**: Ueber die Bedeutung des proteolyt. Leukocytenfermentes etc. (Arch. für Gyn. 1909.)

**W. Jurewitsch**: Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglutinabeln Eigenschaft etc. (Zentralblatt für Bakteriologie 1903.)

**Kawasoye**: Ueber die biochem. Diagnose der Schwangerschaft (Jnaugural-Dissertation Erlangen 1904.)

**H. Kayser:** Diphtherieantitoxinbestimmung bei Mutter und Neugeborenen (Zeitschr. für klin. Med. 1905).

**E. Kehrer:** Der placentare Stoffaustausch in seiner physiolog. u. patholog. Bedeutung. (Würzburger Abhandlung a. d. Gesammtausg. der prakt. Med. VII. 1907.)

**R. Kraus u. E. von Graff:** Ueber Wirkungen des Placentarserums Gravider auf menschl. Carcinomzellen (Wiener klin. Wochenschr. 1911. 6.)

**A. Kreidl-L. Mandel.** Ueber den Uebergang der Jmmunhämolysine von der Frucht auf die Mutter (Wiener klin. Wochenschrift 1902. 15.)

**K. Kressler u. W. Neumann:** Opsoninie und Schwangerschaft (Wiener klin. Wochenschr. 1908. 14.)

**A. Labhardt:** Bemerkungen zu den biolog. Theorien der Eklampsie. (Zeitschr. für Geb. u. Gyn. 1905.)

**Lichtenstein:** Kritische u. experimentelle Studien zur Toxikologie der Placenta (Arch. für Gyn. Bd. 86).

„ Ueber das Dialysierverfahren nach Abderhalden. (Deutsche Med. Wochenschr. 1913. No. 24.)

**W. Liepmann:** Ueber ein für menschl. Placenta spezif. Serum (Deutsche med. Wochenschr. 1902. 51; 1903 5 u. 21. Münch. med. Wochenschrift 1904.)

„ Der biologische Nachweis von Placentarbestandteilen im Blut. (Verhandl. der deutschen Gesellschaft für Gyn. Leipzig 10. Kongress.)

„ Aetiologie der Eklampsie (Münch. med. Wochenschr. 1905. 15—51).

„ Zur Biologie der Placenta (Verhandl. der deutsch. Gesellschaft für Geb. u. Gyn. 1905 Zeitschrift für Geb. u. Gyn. 1905. Bd. 56.)

„ Biologie der menschl. Placenta (Arch. für Gyn. Bd. 77.)

„ Das Eklampsiegift (Zentralblatt für Gyn. 1905. 16.)

„ Neue Untersuchungen über das Wesen der Eklampsie (Monatschr. für Geb. u. Gyn. 1905).

„ Zur Technik u. Kritik der Placentarforschung (Zentralblatt für Gyn. 1909.)

**Linser:** Ueber Hauterkrankungen bei Schwangerschaft und deren Heilung (Dermat. Zeitschr. 1911. Bd. 3.)

**G. Lockmann u. J. Thies:** Zur Klärung der Eklampsiefrage (Zeitschr. für Geb. u. Gyn. 1911. Heft 1.)

**Maccabruni:** Verwendbarkeit der Abderhaldenschen Reaktion

und der Serumdiagnostik der Schwangerschaft (Münch. Med. Wochenschrift 1913. 23.)

**E Martin:** Versuche über den Einfluss einer intravenösen Injekt. von Placentarsubstanz etc. (Mo natsschr. für Geb. u. Gyn. 1906. 5.)

**Mathes:** Zur Toxikologie der Placenta (Zentralblatt f. Gyn. 1908 48.)

**A. Mayer:** Normales Schwangerschaftsserum als Heilmittel gegen Schwangerschaftsdermatosen im Besonderen etc. (Zentralblatt f. Gyn. 1912.)

„ Weitere Erfahrungen über die Behandlung von Schwangerschaftstoxikosen mit normalem Schwangerschaftsserum (Zentralblatt f. Gyn. 1911.) Ueber die Heilung der „ Eklampsie durch intralumbale Injektion von normalen Schwangerschaftsserum (Zentralblatt f. Gyn. 1913. 9.)

**Derselbe: u. Linser:** Ein Versuch, Schwangerschaftstoxikosen durch Einspritzung von Schwangerschaftsserum zu heilen (Münch. Med. Wochenschr. 1910. 52.)

**E. Mosbacher:** Experimentelle Studien mit artgleichem Syncytiotoxin und über die Schwangerschaftsdiagnose mittels der Epiphaninreaktion (Deutsche med. Wochenschrift 1911. 22.)

**E. Opitz:** Zur Biochemie der Schwangerschaft (Deutsche med. Wochenschrift 1903. 34.)

„ Biochemie des Blutes schwangerer Frauen (Verhandlungen der deutschen Gesellschaft f. Gyn. 10. Kongress.)

**Parsamow:** Biologische Diagnostik der Schwangerschaft nach Abderhalden (Zentralblatt f. Gyn. 1913. 25.)

**M. Pfaundler:** Die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind (Arch. für Kinderheilkunde 1908.)

**O. Polano:** Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft (Habilitationschrift Würzburg 1904.)

„ Der Antitoxinübergang von der Mutter auf das Kind. (Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904.)

**M. Prettner:** Ueber die Bildung von Schutzstoffen während des fötalen Lebens.

**Recinelli:** Ueber hämolyt. und hämagglutinierende Wirkung von Blutserum der Mutter und des Fötus in der Amnionflüssigkeit (Münch. Med. Wochenschr. 1902. 13.)

**R. Römer:** Ueber den Lipoidgehalt und die Kobrahämolyse aktivinierende Fähigkeit des Serums Schwangerer und Nichtschwangerer (Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1912.)

**Rosenau u. Anderson:** Forther studies upon anaphylaxis (Hygiene laboratory Bulletin No. 43.)

**E. Rosenthal:** Serumdiagnose der Schwangerschaft (Münch. Med. Wochenschr. 1911. 30. Zeitschr. f. klin. Medizin 1911. 5 u. 6)

**W. Rubeska:** Normales Schwangerschaftsserum bei unstillbarem Erbrechen der Schwangeren (Zentralblatt f. Gyn. 1913. No. 9.)

**W. Rübsamen:** Ein Versuch Schwangerschaftstoxikosen durch Einspritzen von Schwangerschaftsserum zu heilen (Zentralblatt f. Gyn. 1911. 21.)

„ Zur biolog. Diagnose der Schwangerschaft mittels der opt. Methode u. der Methode des Dialysierverfahrens. (Referat in Deutsch. Med. Wochenschr. 1913. 24.)

**R. Ruszniak:** Die Aenderung des antitrypt. Titers des Serums bei der Anaphylaxie. (Deutsch. Med. Wochenschr. 1912. 4.)

**Sauerbruch u. Heyde:** Untersuchungen über die Ursachen des Geburtseintritts (Münch. Med. Wochenschr. 1910. 50.)

**Schäfer:** Fermentreaktion nach Abderhalden (Referat in der Deutschen Med. Wochenschr. 1903. 24.)

**F. Schenk:** Untersuchungen über das biologische Verhalten des mütterlichen u. kindl. Blutes etc. (Monatschr. f. Geb. u. Gyn. 19. 1904)

**Derselbe:** Schutzeffekt normaler Seren gegen die Wirkung des menschl. Placentasaftes beim Kaninchen (Zentrablatt f. Gyn. 1909. 39.)

**Derselbe:** Ueber Besonderheiten der Giftwirkung des menschl. Placentasaftes beim Kaninchen (Zentralblatt f. Gyn. 1909).

**Derselbe:** Der gegenwärtige Stand der Lehre von der placentaren Aetiologie der Eklampsie (Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1910.)

„ Ueber den Uebergang der Anaphylaxie von Vater und Mutter auf das Kind. (Münch med. Wochenschr. 1910. 48.)

**Scherer:** Zur Frage der Aetiologie der Impetigo herpetiformis. (Arch. f. Dermat. u. Syph. 1910.)

**Schiff:** Ist das Abderhaldensche Dialysierverfahren differenzialdiagnostisch verwertbar (Referat Deut. Med. Wochenschr. 1913. 24.)

**H. Schirokauer:** Das Verhalten des diastatischen u. antitryp-

mentes in der Schwangerschaft (Arch. f. Gyn. 1910. X.)

**H. Schlimpert u. J. Hendry:** Erfahrungen mit der Abderhaldenschen Schwangerschaftsreaktion (Münch. med. Wochenschr. 1913. 13.)

**K. Schmidlechner:** Der Uebergang der Toxine von der Mutter auf den Fötus (Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904.)

**A. Schütz:** Placentare Uebertragung der natürlichen Immunität (Berl. klin. Wochenschr. 1905.)

**Seitz:** Hyperemesis als Schwangerschaftsintoxikation. (Deutsche Med. Wochenschr. 1912. 15.)

**M. Sigwart:** Zur Casuistik der Hyperemesis gravidarum (Charité Annalen 1910.)

**M. Sohma:** Ueber das Verhalten der Hämatropine immunisierter Mütter u. deren Junge. (Wiener klin. Wochenschr. 1908. 21.)

**Derselbe und M. von Eisler:** Untersuchungen über den Opsoningehalt gesunder immunisierter Mütter u. Neugeborener. (Wiener klin. Wochenschr. 1908. 19.)

**Br. Stange:** Zur Eklampsiefrage (Zentralblatt f. Gyn. 1913. 9.)

„ Biolog. Reaktion der Schwangerschaft (Münch. med. Wochenschr. 1913. 20.)

**C. Stäubli:** Zur Frage des Uebergangs der Thyphusagglutinine von der Mutter auf den Foet. (Zentralblatt f. Bakteriologie 1903.)

„ Beiträge zur Frage der biolog. Beziehung zwischen Mutter u. Kind. (Arch. f. Kinderheilkunde 1909. 5. u. 6.)

**J. Thies:** Zur Aetiologie der Eklampsie (Archiv f. Gyn. 1911. Heft 2.)

**Derselbe u. Lockmann:** Zschr. 1910. Bd. 25.

**O. Veiel:** Ein Beitrag zur Serumbehandlung der Schwangerschaftsdermatosen (Münch. med. Wochenschr. 1912. 35.)

**J. Veit:** Syncytiolyse (Berl. klin. Wochenschr. 1902. 23. 24.)

„ Bewertung und Verwertung der Serodiagnostik der Schwangerschaft (Zschr. f. Geb. Gyn. Bd. 72. H. 2.)

**Derselbe u. Scholten:** Weitere Untersuchungen über Zottendeportation u. ihre Folgen (Zentralblatt f. Gyn. 1902.)

**Dieselben:** Syncytiolyse und Hämolyse. Ein Beitrag zur Physiologie u. Pathologie der Schwangerschaft (Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1903.)

**Wegelius:** Untersuchung über die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind (Archiv f. Gyn. 1911. 2.)

**Weichardt:** Zur placentaren Theorie der Eklampsieätiologie (Archiv f. Gyn. Bd. 87.)

„ Experimentelle Studien über Eklampsie (Deutsch med. Wochenschr. 1902. 35.)

**Derselbe u. Mosbacher u. Engelhorn:** Experimentelle Untersuchungen mit menschlichem Syncytiotoxin (Archiv f. Gyn. 1911. Bd. 94.)

**Derselbe u. Piltz:** Experimentelle Studien über Eklampsie (Deutsch. med. Wochenschr. 1906. 46.)

**G. Winter:** Zur Aetiologie der Hyperemesis gravidarum (Zentralblatt f. Gyn. 1907. 41.)

**Wolf-Eisner:** Ueber Eklampsie (Berl. klin. Wochenschr. 1911. 45.)

**E. Wormser u. A. Labhardt:** Untersuchungen zur modernen Lehre der Eklampsie (Münch. med. Wochenschr. 1904. 51.)

**P. Zadik:** Ueber Toxopeptide (Folia serologica Bd. VII. 1911.)

# Schwangerschaft und Immunität.

## Einleitung.

Schon seit langer Zeit sind Umsetzungen im Körper der Frau während der Schwangerschaft beobachtet, ich brauche nur an den veränderten Fettstoffwechsel und die Pigmentverschiebung zu erinnern - und es ist deshalb nicht zu verwundern, wenn man in der Zeit der Immunitätsforschung daran ging, auch im Blute und Serum von Schwangeren nach Immunitätsreaktionen, oder sagen wir besser, biologischen Reaktionen zu fahnden. Es sind daraufhin Versuche unternommen, in dem Serum von Schwangeren nach Antikörpern zu suchen, sei es, dass dieselben als spezifische Antikörper aufgefasst werden, sei es, dass es sich um nicht spezifische Bestandteile des Schwangerschaftsserums handelt, die jedoch in einem höheren Prozentsatze im Serum von Schwangeren vorkommen als bei Normalen. Andererseits sind auch Versuche durch

Jnjektion von Placentareiweiss, Fruchtwasser, fötalem Serum etc. gemacht, um die Herkunft und Natur der Gifte zu erforschen und im Tierkörper spezifische Antikörper zu erzeugen. Diese letzten Versuche sollten auch eine Klärung für die sogenannten Schwangerschaftstoxikosen, als da sind Eklampsie, Hyperemesis gravidarum, Schwangerschaftsdermatosen und andere mehr bringen. Es ist dies ein sehr grosses Arbeitsgebiet ohne viel praktisch brauchbare Resultate ausser den Erscheinungen der letzten Zeit und deshalb ist wohl gerade jetzt eine Sichtung und kurze Zusammenfassung der so grossen Literatur angebracht, weil durch die Arbeiten Abderhaldens diese Fragen wieder in den Brennpunkt des Jnteresses gerückt sind.

Bei der Einteilung des Stoffes bin ich, um Wiederholungen zu vermeiden, so vorgegangen, dass ich die einzelnen gefundenen Jmmunkörper der Reihe nach behandle mit Einschluss einiger diagnostischer und therapeutischer Gesichtspunkte. Die Disposition würde sich hiernach folgendermassen gestalten:

1. Primäre Toxine,
2. Syncytiolysine,
3. Endotoxine (Syncytiotoxine,)
4. Anaphylaktoxine,
5. Eiweisszerfallstoxikosen,
6. Ursache des Geburtseintrittes,
7. Praecipitine,
8. Fermentreaktionen,
9. Aktivierung der Kobragift-Pferdeblut-hämolyse,
10. Opsonine,
11. Einige besondere Eklampsiereaktionen.
12. Hyperemesis gravidarum und Schwangerschaftsdermatosen,

13. Diagnose der Schwangerschaft nach Abderhalden,
14. Verhalten von Mutter und Kind,
15. Therapie der Eklampsie, der Hyperemesis gravidarum, der Schwangerschaftsdermatosen und sonstige therapeutische Versuche.

## Primäre Toxine.

Betrachten wir nun zunächst die primären Giftstoffe der Placenta, die durch ihren Uebergang in das Blut des mütterlichen Organismus die verschiedensten Toxikämien hevorruten und zu Bildung von Antikörpern Veranlassung geben sollen, so treffen wir hier auf die widersprechendsten Angaben. Freund fand bei intravenöser Jnjektion von Placentarpressaft in die Ohrvene von Kaninchen, dass dieselben krank werden oder sogar eingingen. Bei intraperitonaler oder subcutaner Einverleibung blieb die Giftwirkung aus. Er schrieb diese Wirkungen zwei Komponenten zu, von denen eine thromboseerregend sei und durch Blut und Gewebsbeimengungen, die trotz guter Durchspülung der Placenta nicht zu beseitigen wären, eine Fibringerinnung hervorriefe, während die andere rein toxisch sei, auf das Atemzentrum wirke und oft schon bei Jnjektion von 1 ccm Placentarpreßsaft ohne Thrombose und kapillärer Embolien Kaninchen tötete. Die Giftwirkung war an das Protoplasma gebunden, das Gift selbst thermolabil. Jnjizierte Freund intravenös rasch aufeinanderfolgend allmählich steigende Dosen, so trat eine kurzdauernde Resistenzerhöhung gegen die Toxinwirkung ein. Schenk bestätigt die letzte Angabe

Freunds; auch er fand, dass eine sicher tödliche Dosis von Placentarpressaft unwirksam blieb, wenn kurz vorher mehrere untertödliche Dosen injiziert waren. Diese Immunität erlischt nach mehreren Stunden, sicher aber am nächsten Tage und Schenk denkt daran, es könnte ein teilweiser Verbrauch von Fibrinogen stattgefunden haben, so dass bei einer erneuten Injektion nicht genügend Fibrinogen vorhanden wäre, um eine so ausgedehnte Gerinnung herbeizuführen, dass dieselbe tödlich wirke. Nach Injektion einer untertödlichen Dosis fand Schenk die Gerinnungsfähigkeit verringert. Schenk legt also das ganze Gewicht auf ein gerinnungserregendes Gift, denn eine andere Toxinwirkung erwähnt er gar nicht. Mathes ist ebenfalls der Meinung, dass die Tiere nur durch Fibringerinnung sterben, denn bei einer langsamen Injektion des Placentarsaftes blieb die Gerinnung aus und die Tiere blieben gesund. Frankl und Handowsky konnten ebenfalls zeigen, dass die Tiere am Leben blieben, wenn sie vorher eine gerinnungshemmende Substanz injiziert bekamen (Hirudin). Schenk fiel es bei seinen Versuchen auf, dass nicht genügend oder gar nicht entblutete Placenten im Vergleich zu entsprechend entbluteten bei intravenöser Injektion für Kaninchen entweder ganz unwirksam oder doch weit weniger wirksam seien. Schenk glaubte an eine Schutzwirkung des Blutserums und suchte dies durch einige Versuche zu erweisen. Zunächst injizierte er einem Kaninchen die tödliche Dosis des Placentasaftes + der gleichen Menge Menschenserum gleich nach der Mischung intravenös. Das Kaninchen starb, ebenso ein Kontrolltier, dem die tödliche Dosis des Placentarsaftes + physiolog. Kochsalzlösung injiziert war. Liess Schenk jedoch Placentasaft + Menschenserum bei Zimmertemperatur oder im Brütschrank stehen, und injizierte er

dann, so blieb das Kaninchen leben, während das Kontrolltier, dem Placentasaft + physiolog. NaCl. 30 Minuten stehen gelassen, injiziert war, starb. Schenk prüfte 40 verschiedene Menschen- und Tiersera und alle waren im Stande, die Giftigkeit des Placentasaftes aufzuheben. Die schützende Wirkung wurde durch Erhitzen auf 56° nicht aufgehoben. Schenk meint, es seien in den Seris Hemmungskörper, lässt es jedoch dahingestellt sein, ob dieselben gegen Toxine oder Fermente in der Placenta wirken. Aehnliche Beobachtungen machte auch Finkel, der aus seinen Versuchen schloss, dass Tiere bei Jnjektion von Placentaremulsion + Jmmunserum gegen Placenta oder auch normalen Seris gesund blieben, während Tiere, die nur mit Placentaremulsion intravenös oder intraperitoneal behandelt wurden, Krankheitserscheinungen zeigten und zum Teil eingingen. Freund, der der Ansicht war, dass das Gift an das Protoplasma gebunden sei, nahm an, dass durch die Zottendeportation in das Blut der Mutter auch das Gift mit übertragen wurde. Die intravenöse Applikation des Placentarsaftes käme also am meisten den natürlichen Verhältnissen gleich. In dem Serum Schwangerer und kreissender Frauen vermochte er jedoch das Gift nicht nachzuweisen, trotzdem Schmorl, Lubarsch und andere nachgewiesen haben, dass in jeder Schwangerschaft Zottenelemente übergingen. Auch eine Spezifität des Giftes für die Placenta konnte Freund nicht nachweisen, da die Preßsäfte drüsiger Organe analoge Wirkungen zeigten. Martin, der Versuche mit artgleichen Placenten anstellte, leugnet die Giftigkeit der Placenta, denn sowohl die trächtigen Tiere, denen er ein Uterushorn zur Gewinnung der Placenta extirpiert hatte, als auch nichtträchtige blieben nach intravenösen Jnjektionen gesund ebenso wie trächtige und nicht-

trächtige Tiere, denen er mit Chromkalium eine Nierenschädigung gesetzt hatte, damit Gifte evtl. länger retiniert würden. Liepmann fand bei seinen Versuchen die normalen Placenten nicht toxisch, wohl aber die von Eklamptischen. Fast alle Tiere, die er mit Eklampsieplacenten behandelte, starben zum Teil im Koma, zum Teil unter Krämpfen. Das Gift sollte am Plasma gebunden und labil sein; bei Fällung der Eiweißsubstanzen fiel das Gift mit aus oder wurde mit zu Boden gerissen. Es ergab sich nun, dass die Placenten der Frauen am meisten giftig waren, die erst einen Anfall gehabt hatten. Je mehr Anfälle überstanden waren, desto weniger giftig war die Placenta. Da die Erscheinungen bei der Eklampsie grösstenteils von Gehirn ausgehen, kam Liepmann darauf, ob nicht das Gift vom Gehirn gebunden würde und so dieses lähme. Dosen stark giftiger Placenta 5—6 Stunden mit Gehirnbrei geschüttelt erwiesen sich dann auch ungiftig. Tiere, denen Gehirnbreiaufschwemmungen, die mit stark giftiger Placenta geschüttelt war, injiziert wurde, blieben gesund, dagegen starben Tiere, denen eine gleich behandelte Leberaufschwemmung injiziert war. Liepmann glaubt aus dem letzten Verhalten eine Erklärung für die Wochenbetteklampsien geben zu können. Er meint nämlich, das Gift würde in der Leber aufgespeichert und könnte erst dann eine Wirkung auf das Gehirn ausüben, wenn dasselbe durch Blutverluste bei der Geburt anämisch sei. Das Gift sei mit dem Eklampsiegifte identisch und würde wahrscheinlich in der Placenta gebildet. Graf u. Landsteiner zogen aus ihren Versuchen den Schluss, dass das Serum von Eklamptischen giftig sei, jedoch nicht spezifisch für Eklampsie, da auch das Serum bei anderen Erkrankungen sich toxisch erwies. Gegen alle diese Toxin-

theorien wendet sich Lichtenstein, der behauptet, dass die Tiere nicht durch Plasmagift des injizierten Placentarpreßsaftes starben, sondern durch Fremdkörperwirkung. Er suchte dies dadurch zu beweisen, dass die Tiere bei Filtration des Placentarpreßsaftes oder bei feiner Aufschwemmung der Placentarbestandteile vollkommen gesund blieben, während z. B. Tiere, denen er Argillastaub intravenös injizierte genau so zu Grunde gingen, als wenn er ihnen nicht filtrierten Placentarsaft injiziert hätte. Der Tod käme nur zu Stande durch Bildung von Embolien in den Lungenarterien und Blutgerinnung bei der intravenösen Jnjektion. Freund wendet sich gegen die Untersuchungen Lichtensteins und sucht diese dadurch zu entkräften, dass er den Nachweis führt, dass sowohl der inaktive, wie der aktive Preßsaft korpuskuläre Elemente enthalte, der inaktive Preßsaft trotzdem aber unwirksam sei. Lichtenstein hält aber trotzdem an seinen Behauptungen fest und hält den inaktivierten Preßsaft deshalb für unwirksam, weil durch das Erwärmen die korpuskulären Elemente verändert würden und in feine Bröckel zerfielen. Guggisberg prüft auf Grund dieses Streites die bisherigen Ergebnisse nach u. kommt zu ganz überraschenden Resultaten. Tieren denen er intravenös Placentarbrei injiziert. gehen schnell zu Grunde, presst er jedoch mit der Buchnerschen Presse und Kieselgur aus der Placenta einen Saft und injiziert diesen intravenös, so bleiben Tiere vollkommen munter. Ebenso blieb der trübe an chorialen Zelltrümmern reiche Placentarbrei unwirksam, wenn er zentrifugiert und filtriert wurde, so dass im Filtrat nur Spuren von Eiweiss zu entdecken waren. Wurde Placentarbrei 3 × auf 56° während einer Stunde erhitzt oder Placentarsaft 2 × im Wasserbade gekocht, so gingen

die Tiere, denen diese Massen intravenös beigebracht waren, zu Grunde. Die Verschiedenheit mit Lichtenstein im letzten Punkte glaubt Guggisberg dadurch erklären zu können, dass Lichtenstein die Zottentrümmer im Mörser zerrieb und die geformten Elemente so vollständig zerstörte. Zellfreie Säfte mit Eiweis artfremder Natur von Kalbsherz, Kalbsleber etc. wurden von Tieren anstandslos intravenös vertragen, enthielten die Säfte jedoch zelluläre Elemente, so gingen damit injizierte Tiere bald ein. Die Schlussfolgerungen Lichtensteins schienen somit richtig zu sein, und die Anwesenheit eines placentaren Giftes war damit unbewiesen. Aber jetzt stellte Guggisberg mit der Buchnerschen Presse einen Pressaft aus Placenta her, benutzte aber statt, wie früher, Kieselgur, jetzt Quarzsand. Der Preßsaft war jetzt trotz Abwesenheit von zellulären Elementen toxisch, jedoch inkonstant und in verschiedenem Masse. Von 36 Placenten erwiesen sich auch hier 7 vollständig ungiftig. Aus Versuchen ergab sich, dass Kieselgur das Gift absorbierte. Eine Schutzwirkung des Blutserums, wie sie Schenk und Finkel annehmen, verneint Guggisberg nach eigenen Versuchen. Er nimmt mit Freund an, dass das Gift aus 2 Komponenten besteht: eine gerinnungsfördernde und eine auf das Centralnervensystem wirkende. Frankl wendet sich gegen die Anwesenheit von Toxinen in der Placenta auf Grund serologischer Versuche. Es gelang ihm nicht im Serum Schwangerer, Wöchnerinnen- u. Neugeborener einen placentaren Antikörper zu finden. Mittels der Komplementbindungsreaktion wurde wohl die Einwirkung von Placentarextrakt auf das Serum von mit menschlicher Placenta vorbehandelter Kaninchen Hemmung erzielt, doch war dies nach Frankl nicht auf ein Zellgift zu beziehen

da bei Ausscheidung des Nukleoproteides bei gleicher Versuchungsanordnung eine komplette Lyse eintrat. Auch aus Tierversuchen an aktiv und passiv mit Placenta anaphylaktisch gemachten Tieren, denen von Nukleoproteiden befreiter Placentarextrakt ohne Wirkung intravenös injiziert wurde, schliesst Frankl auf ein vollständiges Fehlen eines placentaren Toxins. Grube u. Reifferscheid arbeiteten mit Alkoholauszügen aus dem Blut trächtiger Kaninchen am Ende der Zeit und Aetherauszügen aus dem nach dem Alkoholauszügen zurückgebliebenen Blutkuchen. Die Alkoholauszüge erweisen sich für andere Kaninchen als ungiftig: die Aetherauszüge waren in den meisten Fällen, auch gekocht, stark toxisch und führten unter Lähmungen, Krämpfen und starken Blutdrucksenkungen zum Tode. Aetherauszüge nichtträchtiger Tiere waren unwirksam. Die Aetherauszüge aus dem Blut trächtiger Kaninchen waren für trächtige Kaninchen am Ende der Zeit nicht toxisch. Er war also ein Giftstoff, der nicht an das Plasma gebunden war, da er nach vorheriger Eiweisfällung des Blutes durch Alkohol gewonnen wurde und nach Aufkochen nicht unwirksam wurde, also thermostabil. Bei den trächtigen Kaninchen musste sich sowohl ein Antitoxin gebildet haben, das die Toxinwirkung aufhob. Nach Fieux und Mauriac soll ein Toxin der Placenta nur in der 6—10. Woche konstant nachzuweisen sein, zu einer Zeit, wo sich die epitheliale Ueberkleidung der Zotten in voller Produktivität befände. Die Meinungen über die primären Toxine der Placenta sind so auseinandergehend und die Versuche, wie wir gesehen, von so vielen Zufälligkeiten abhängig, dass man mindestens diese Theorie als unerwiesen zurückweisen muss. Ausserdem wurde in den meisten Fällen mit artfremden Material gearbeitet, und

wegen der doch immerhin nicht geringen Eingriffe lassen sich diese Versuche schwer für die Toxikosen der schwangeren Frauen verwerten. Wahrscheinlicher wäre, dass der Tod der Tiere durch ein gerinnungserregendes Ferment aus der Placenta verursacht wäre. (siehe später)

## Syncytiolysine.

Um nun zu einer anderen Art von Giften, den sogenannten „Endotoxinen" zu kommen, müssen wir uns zunächst mit einem von Veit und Scholten gefundenen Antikörper, dem „Syncytiolysin" befassen. Als Antigene kommen in diesen, wie in fast allen folgenden Untersuchungen, die von Schmorl, Lubarsch und anderen beschriebenen Zotten in Betracht, die sich während der Schwangerschaft fast regelmässig im Blute der Schwangeren finden. Veit und Scholten injizierten frische tierische und menschliche Placenta intraperitoneal oder subcutan und prüften die Sera der behandelten Tiere auf Placentaraufschwemmung und Blut des Tieres bezw. des Menschen. Das Serum einer 2 × mit Kaninchenplacenta vorbehandelten Gans wirkt stark hämolytisch und agglutinierend auf alle Arten Kaninchenblut. Eine Lösung der Placentaremulsion trat nur in stärkeren Konzentrationen deutlich hervor (eine dabei auftretende Hämolyse rührte wohl von dem Blutgehalt der Placenta her). Normales Gansserum war hämolytisch gegenüber allen Arten Kaninchenblut, besass aber keine Syncytiolysine. Auch inaktiviertes Serum der vorbehandelten Gans war unwirksam. Sera von mit menschlicher Placenta vorbehandelten Kanin-

chen wurden synciolytisch für menschliche Placenta, aber nicht stärker hämolytisch als normales Serum. Das Serum von Schwangeren erwies sich gegenüber dem Serum Nichtschwangerer nur leicht hämolytisch und nur ausnahmsweise leicht syncytiolytisch. Jn 2 Fällen von Eklampsie war das Serum nicht hämolytisch auf das Blut eines Mannes, eines Fötus und einer Nichtgraviden und besass auch keine Syncytiolysine. Bei einer Anzahl Schwangeren, und besonders häufig bei Eklampsie, findet sich Hämoglobin im Blutserum. Da nun in den letzten beiden Fällen auch neben dem Hämoglobin reichlich Zottendeportation stattfindet, stellten Veit und Scholten trotz experimenteller Misserfolge die Hypothese auf, dass beide Elemente, Erythrocyten und Chorionepithelien aufeinander in gleicher Weise einwirken, indem die Erythrocyten Antikörper gegen die Chorionepithelien (Syncytiolsine) und die Chorionepithelien solche gegen die Erythrocyten (Hämolysine) bilden. Störungen in der Schwangerschaft, wie Eklampsie, Nephritis etc. sollten dann durch zu grosse Zottendeportation zu Stande kommen, wodurch eine stärkere Hämolyse und eine schwächere Syncytiolyse entstände. Liepmann sah gelegenlich seiner Versuche, ein für menschliche Placenta spezifisches Serum herzustellen, niemals eine Syncytiolyse. Auch Frankl gelang es nicht ein syncytiolytisches Serum herzustellen. Die Hypothese der Eklampsieätiologie infolge von Zottendeportation bestreitet Labhardt entschieden, es sei meist mit artfremden Material gearbeitet, und in dem Bereiten und Jnjizieren des des Jnjektionsmaterials wiche man zu sehr von der natürlichen Zottendeportation ab. Gegen das Syncytiolysin sprechen auch die Versuche Hofbauers. Meerschweinchen wurden mit mütterlichen Serum, bezw.

Fötalserum, bezw. Placentaremulsion vorbehandelt und wurden sowohl bei intravenöser Jnjektion von mütterlichem Serum, wie Fötalserum, wie Placentarsubstanz anaphylaktisch. Es lag demnach eine tiefgreifende Differenz zwischen den Eiweissorten der Mutter, des Fötus und der Placenta nicht vor. Auch das Serum einer Graviden, indem ja anaphylaktische Reaktionskörper vorhanden sein müssten, einem Meerschweinchen injiziert (passiv anaphylaktisch gemacht) ergab bei einer 2. Jnjektion von feinster Placentarsubstanz für das Meerschweinchen keinen anaphylaktischen Chock. Nach Hofbauer besitzt Placenta keine heterologen Eiweisse. Um die Zottendeportation der Natur möglichst nachzuahmen, arbeitete Martin mit artgleichen Placenten an Kaninchen. Zu diesem Zwecke trug er trächtigen Kaninchen ein schwangeres Uterushorn ab, stellte aus der Placenta eine Emulsion her und injizierte diese denselben Tieren, die in dem anderen Uterushorne noch weiter trugen, gesunden Kaninchen und Kaninchen, denen er durch Chromkalium eine Nierenschädigung gesetzt hatte, damit die Zottenelemente länger retiniert würden (bei Eklampsie sollten Zottenelemente wegen gleichzeitig bestehender Nephritis nicht ausgeschieden werden können). Grobe korpuskuläre Elemente wurden vor der intravenösen Jnjektion durch zentrifugieren eliminiert. 0, 5 gr. der eigenen Placentarsubstanz, die in 2 ccm der eingespritzten Emulsion vorhanden waren, wird auf einmal intravenös injiziert, und sowohl von den operierten trächtigen Kaninchen als auch von nicht trächtigen Kontrolltieren als auch von den trächtigen und nichtträchtigen Tieren mit Nierenschädigung anstandslos vertragen. Hämolytische oder aggutinierende Eigenschaften der Placentaremulsion (Zotten), wie sie Veit und Scholten annehmen, war nicht

zu beobachten. Eine Ueberschüttung mit Chorionzotten ruft beim Kaninchen also keine Eklampsie hervor. Martin möchte hieraus aber auf die Eklampsie beim Menschen keine Schlüsse ziehen und also auch die Hypothese von Veit und Scholten nicht ohne weiteres stürzen. Ascoli, der die Anwesenheit von Syncytiolysinen bestätigt, kommt aufgrund seiner Versuche inbetreffs der Eklampsie zu einem Veit und Scholten gerade entgegengesetzten Urteil Er macht nicht eine zu grosse Zottendeportation, sondern eine übergrosse Bildung von deren Antikörper (den Syncytiolysinen) für die Entstehung der Eklampsie verantwortlich. Er arbeitete mit isosyncytiolytischen und heterosyncytiolytischen Sera an Meerschweinchen. Die Tiere vertrugen intravenöse Jnjektion ganz gut; schwere Erscheinungen zeigten sich jedoch bei intraduraler Jnjektion heterosyncytiolytischer Sera, während dieselben bei Jnjektion normaler Sera fehlten. Die Untersuchungen Gräfenbergs ergaben etwas Aehnliches, derselbe fand nämlich eine erhöhte Toxicität des Serums nach der Geburt beim Menschen, Kaninchen u. Hund bei intravenöser Jnjektion an Meerschweinchen. Er sucht die Erklärung in dem Vorhandensein von Antiserum, das nach der Geburt kein fötales Antigen mehr binden kann oder in dem raschen Ableben des fötalen Eiweisses nach der Geburt.

## Endotoxine (Syncytiotoxin.)

Trotzdem auch hinsichtlich der Syncytiolysine die grössten Widersprüche bestehen, bauen sich doch die ganzen Versuche über die Endotoxine und Anaphy-

laxieerscheinungen auf diese Theorie fast ausnahmslos auf. Weichardt und seine Mitarbeiter gehen einen Schritt weiter in ihren Versuchen. Sie glauben, dass durch die Syncytiolyse der Placentarzotten ein Endotoxin „Syncytiotoxin“ frei wird, das bei ungenügender Bildung von Antitoxinen zur Eklampsie oder auch anderen Schwangerschaftstoxikosen führt. Weichardt injizierte Kaninchen menschliches Placentargewebe in einer Aufschwemmung spezifischem Serums, das die Syncytiolysine enthalten sollte. Von 9 Tieren erlagen 3 mit klonischen und tonischen Krämpfen, sowie mit für Eklampsie typischen Leber- und Nierenveränderungen; 6 Tiere blieben vollständig gesund. Weichardt führt die 6 negativen Ergebnisse auf natürliche Schutzvorrichtungen oder auf Mitinjektion von Antitoxinen, die schon bei der Erzeugung der Syncytiolysine mitentstanden sind zurück. Fast alle Versuche Weichardts mit artgleichen Placenten zu arbeiten, schlugen fehl, was dadurch bedingt sein soll, kein wirksames Isocytolysin herzustellen. Nach Weichardt, Mosbacher und Engelhorn beruht die Giftigkeit der Placenta auf abgebautem Eiweiss. Die deletäre Wirkung liegt nicht ausschliesslich in der Bildung der Thrombosen, da die Fermentthrombose erregenden Elemente nur eine Giftkomponente der Syncytiotoxine darstellen. Die widersprechenden Meinungen, die uns bei den primären Toxinen der Placenta begegnet sind, beruhen nach Weichardt darauf, wie lange die Placenten der Antolyse überlassen war. Verdaute menschliche Placenta war immer toxisch, was man durch den Anaphylaxieversuch eines vorbehandelten Tieres nachweisen konnte. Die Versuche wurden mit filtrierten Material und Injektion in den Mesenterialvenen gemacht, so dass die Einwendungen Lichtensteins damit fallen, denn erstens waren die

korpuskulären Elemente beseitigt, und zweitens wurden etwa noch vorhandene durch die Leber abgefangen; von einer Kapillarembolie der Lungenarterien kann hier wohl kaum die Rede sein. Serum von längerer Zeit mit Syncytialzelleiweiss behandelter Tiere zeigt eine Schutzwirkung gegen Syncytiotoxine. Weichardt und Piltz, die diese Endotoxine auch durch Auspressen und Verreiben von blutbefreiter Placenta herstellen, fanden 2 Giftkompnenten, eine gerinnungserregende und eine atemlähmende. Eine Hemmung der Giftwirkung trat nach vorheriger wiederholter Jnjektion kleiner nicht tötlicher Dosen ein, ebenso bei passiver Jmmunisierung der Tiere. Frankl verneint aufgrund seiner serologischen Untersuchungen mit der Bordet-Gengouschen Komplementreaktion das Vorhandensein der Syncytiotoxine.

## Anaphylatoxine.

Den Syncytiotoxinen sehr nahe verwandt oder vielleicht sogar indentisch sind die Anaphylatoxine. Die am weitesten verbreitete Lehre über die Anaphylaxie ist wohl die Friedebergs, der annimmt, dass der durch eine erste Jnjektion hervorgerufene Antikörper bei einer zweiten Jnjektion das zugehörige Antigen sehr schnell abbaut und die giftigen Abbauprodukte die Anaphylaxie hervorrufen. Man kann also die Syncytiolysine als Antikörper auffassen, die aus dem Antigen (Zottenelemente) das Anaphylatoxin (Syncytiotoxin) freimachen. Zu dieser Ansicht bekennt sich auch Weichardt, trotzdem in neuerer Zeit die Theorie Friedebergs angezweifelt wird. So bestätigt Za-

dick in einer Reihe von Versuchen die Ansicht Wassermanns und Kayser's, der zufolge das Antigen nur die Rolle eines physikalisch wirkenden Agens spielt, und nur der Amboceptor und das Complement als Quelle des Giftes betrachtet werden können. Da Erhitzen auf 56° die Wirksamkeit des Giftes bis zur Unwirksamkeit abschwächt, scheint der Giftschwund mit dem Komplementschwund Hand in Hand zu gehen. Mosbacher u. Engelhorn gelangten durch Jnjektion artfremder Placenten zu besonders wirksamen Antikörpern durch die der parenterale Abbau der Syncytialzellen, geschehen sollte. Durch diese giftigen Abbauprodukte sollen, wenn die Antikörperbildung ausbleibt. die Schwangerschaftstoxikämien, und besonders die Eklampsie ausgelöst werden, die Weichardt für eine Anaphylaxieerscheinung hält. Um den natürlichen Verhältnissen mehr gleich zu kommen, arbeitete Mosbacher mit artgleichem Material. Er injizierte Meerschweinchen Syncytialzelleneiweiss und Fötalserum von Meerschweinchen und fand, dass in beiden gleiche Stoffe vorhanden wären, da Meerschweinchen, die mit fötalem Serum sensibilisiert waren bei der späteren Jnjektion von Placentafiltrat anaphylaktisch wurden und starben. Bei den weiteren Versuchen wurde nur Syncytialzelleneiweiss verwandt. Es stellte sich nun heraus, dass normale Tiere bei der ersten Jnjektion munter blieben, während die Muttertiere, von denen Placenta gewonnen wurde, sehr bald nach der ersten Jnjektion im anaphylaktischem Schock zugrunde gingen. Schwangere Tiere bekamen schon nach der ersten Jnjektion einen anaphylaktischen Anfall, einige gingen akut zugrunde, andere wiesen nur einen starken Temperaturabfall auf und erholten sich wieder. Je weiter die Schwangerschaft fortgeschritten war, umso unschädlicher waren

die ersten Jnjektionen; im Beginn der Schwangerschaft trat meist der Tod ein. Die Nachprüfuug der Resultate mit der Epiphaninreaktion (Nachweis von Antigen und Antikörper von Toxin von Antitoxincharakter), bestätigte die Vermutungen Mosbachers, dass in späteren Stadien der Gravidität die Antikörperbildung im Sinne der Antitoxinbildung die Antikörperbildung im Sinne der Cytolysinbildung bei weitem überragt, denn der Ausfall der Epiphaninreaktion war im Serum hochschwangerer Tiere sehr stark. Thies gelang es angeblich mit artgleichen fötalem Serum, bei Kaninchen mit der ersten Jnjektion Anaphylaxieerscheinungen hervorzurufen, wenn die Tiere schwanger waren. Das von der Mutter abweichende fötale Eiweiss macht er für die anaphylaktische Ueberempfindlichkeit verantwortlich; die Verhältnisse beim Menschen lägen ebenso. Es wären die Schwangerschaftstoxikosen, namentlich aber die Eklampsie auf Anaphylaxie zurückzuführen, durch Eindringen unveränderten kindlichen Eiweisses in die mütterliche Blutbahn. Auf welche Weise dieses Eindringen stattfinden soll, ob durch Diffusion, lokale Läsionen oder Anomalien im Epithel der Placenta oder durch abnorme Fermenttätigkeit in dem Epithelüberzug der Placenta darüber vermag Thies nichts zu sagen. Wie steht es nun mit den Anaphylaxieerscheinungen, da man bisher annahm nur artfremdes Serum könnte die Anaphylaxie hervorrufen? Hirschberg meint nun, das Placentareiweiss sei gar nicht körpereigen, da doch der Anteil des Spermatozoon an der Bildung desselben in Betracht käme, es also körperfremd sei. Hirschberg bezieht die Schwangerschaftstoxikosen auf die Resorption dieses körperfremden Eiweisses. Gravide sind, wie andere Forscher gezeigt haben, gegen jedes körperfremde Eiweiss überempfind-

lich spezifisch überempfindlich, sodass es zu schweren Erscheinungen kommt, jedoch nur gegen das Eiweiss, mit dem Schwangere sensibilisiert sind. Wolf-Eisner teilt den Standpunkt Hirschbergs völlig. Er ist der Ansicht, dass es sich bei der Placenta auch im paternen spermatogenen Anteil um arteigenes, aber für die Frau körperfremdes Eiweiss handelt. Er glaubt aber auch, dass man mit körpereigenen hoch differenzierten drüsigen Organen (wozu auch die Placenta zu rechnen ist) Anaphylaxie hervorrufen könnte und kommt damit wohl in das Gebiet der Organspezifität. Den Befund Thies über die Giftigkeit des Fötalserums für die Mutter und die Erklärung der Eklampsie durch diese Giftigkeit führt Wolf-Eisner auf Versuchsirrtümer zurück. Von Dungern und Hirschfeld fanden eine starke Reaktion trächtiger Kaninchen auf die erste Injektion von artgleichen und artfremden Hodengewebe und suchen diesen Befund so zu erklären, dass die physiologische Einverleibung bei der Befruchtung eine Ueberempfindlichkeit gegen Hodensubstanz bewirkt, dass es sich bei graviden Tieren also nach der ersten Injektion um eine echte Anaphylaxie handle. Fromme fand bei Schwangeren eine gesteigerte Reaktion gegen Rinderserum, die sich bis zur 40. Woche der Gravidität steigerte (schmerzhafte Erytheme etc.) Eine Erklärung vermag Fromme nicht zu geben. Er spricht nur die Vermutung aus, dass eine Resorption nativen Rindereiweisses aus dem Verdauungsstraktus daran schuld sei, da er mit Pferdeserum eine gesteigerte Reaktion nicht beobachtete. Für eine Organspezifität der Placenta spricht sich auch Brauereisen aus. Er schliesst aus seinen Versuchen, dass artgleiche Placenta Antigencharakter besitzt also im Stande ist, Immunitätsreaktionen auszulösen. Die Fähigkeit Immunitätsreaktionen aus-

zulösen, scheint aber Brauereisen so gering, dass er zur Erklärung der Schwangerschaftstoxikosen und besonders der Eklampsie ausser den Reaktionen noch primäre und sekundäre toxische Eiweissverbindungen der Placenta und des mütterlichen Organismus heranzieht.

## Eiweisszerfalltoxikosen.

Zu dem Kapitel der Anaphylaxie gehören wohl auch die Arbeiten über die Eiweisszerfallstoxikosen denn auch die Anaphylaxie ist nichts weiter, wie eine akute Eiweisszerfallstoxikose, womit nicht gesagt werden soll, dass nun jede Eiweisszerfallstoxikose eine anaphylaktische Erscheinung ist. Wie wir noch später sehen werden, stimmen die hierher gehörenden Eiweisszerfallstoxikosen in vielen Punkten mit der Anaphylaxie überein. Franz zeigte, dass die Giftigkeit des Harns unter der Geburt im Verhältnis zur Schwangerschaft beträchlich ansteigt, in der Antreibungsperiode ihren Höhepunkt erreicht und schliesslich im Wochenbett rasch abnimmt. Franz wies ferner nach, dass der Harn Eklamptischer mit keiner oder geringer Nierenschädigung hochgradig toxisch ist. Die Giftigkeit des Harns war unabhängig von der Conzentration, vom Säuregehalt und vom Gehalt an genuinen Eiweiss. In Analogie mit Versuchen Pfeiffers mit Harnen von Meerschweinchen, die sich im Zustande eines akut gesteigerten parenteralen Eiweisszerfalles befanden, sowie auf Grund eigener Ergebnisse folgerte Franz, dass das Weib sowohl bei der normalen Geburt, beim Abort als auch bei den Schwangerschaftstoxikosen, besonders

bei der Eklampsie, eine akute Eiweisszerfallstoxikose durchmacht. Ob es eine echte Anaphylaxie ist, darüber vermag Franz keine Auskunft zu geben. Jn 2 Fällen von Eklampsie fand Franz auch das Serum toxisch, glaubt daraus aber keine Schlüsse ziehen zu könen, da es sich bei den artfremden Sera um die Wirkung eines normalerweise vorkommenden Hämolysins handeln könnte. Franz nimmt aufgrund von Versuchen und Ueberlegungen an, dass bei der normalen Geburt, bei der Eklampsie und bei der Anaphylaxie die Organveränderungen erst sekundär durch die aus den gesteigerten Eiweisszerfall hervorgegangen Gifte hervorgerufen werden. Zur Stütze seiner Versuche führt Franz noch an, dass der antitryptische Serumtiter erhöht sei, dies sei aber nach Rosenthal nur der Ausdruck einer Hemmung der Trypsinwirkung durch Eiweisszerfallsprodukte. Ruszyak fand eine enorme Erhöhung des antitryptischen Serumtiters, woraus er schliesst, dass die Anaphylaxie durch Eiweisszerfallsprodukte hervorgerufen wird. Nach Franz ist also Geburt, wie Eklampsie, eine Eiweisszerfallstoxikose und der Geburtseintritt soll durch abgebautes Placentareiweiss bedingt sein. Esch fand den Harn und auch das Serum Eklamptischer giftig. Die behandelten Tiere zeigten anaphylaktische Erscheinungen, und auch die Sektion ergab degenerative Veränderungen der parenchymatösen Organe. Das Gift war labil und schon nach mehreren Stunden nahm die Giftigkeit beträchtlich ab. Die Harntoxität war auch hier unabhängig von spez. Gewicht, vom Säuregehalt und Eiweissgehalt. Auch Esch nimmt eine Eiweisszerfallstoxikose an, meint jedoch, das Auftreten des Giftes sei eine Folge degenerativer Organveränderungen.

## Ursachen des Geburtseintritts.

Anlehnend an die Versuche von Franz und Esch, und angespornt durch die Erscheinungen bei den zusammengewachsenen Schwestern Blatschek, von denen eine schwanger war, aber auch die nichtschwangere dadurch gewisse Schwangerschaftsveränderungen, wie Schwellung der Brüste, Pigmentationen, zeigte, unternahmen von der Heyde und Sauerbruch ihre Untersuchungen über die Ursachen des Geburtseintrittes. Die Ursache der Tätigkeit der Brustdrüsen und ihre Wechselbeziehungen zu den inneren Keimdrüsen und der Placenta waren wohl besondere Stoffe, die auf dem Blut- oder Lymphwege übertragen, bei der nichtschwangeren Schwester dieselben Veränderungen hervorriefen. Es lag daher sehr nahe, zumal nach der Untersuchung von Franz und Esch, ob nicht die Geburtstätigkeit mit dem Auftreten bestimmter Stoffwechselprodukte einhergingen. Zu diesem Zwecke unternahmen die beiden Forscher die sehr interessanten Parabioseversuche, um so den Verhältnissen bei den zusammengewachsenen Schwestern auch möglichst nahe zu kommen. Zuerst wurden Ratten im letzten Abschnitt der Schwangerschaft mit normalen Weibchen oder Männchen zusammengenäht. Ein Abort bei dem schwangeren Tiere trat nie ein, und beide Tiere befanden sich zunächst ganz munter. 5—8 Stunden vor der Geburt wurde der nichtschwangere Partner- ob Männchen oder Weibchen—schwer krank. Das Tier wurde matt, appetitlos und reagierte nicht auf äussere Reize; der apathische Zustand hielt bis nach der Geburt an. In der Mehrzahl der Fälle traten spontan oder durch geringe äussere Reize tetanie-ähnliche Krämpfe auf, die schwer kranken Tiere gingen während des Geburts-

aktes des anderen Tieres oder kurz nachher zu Grunde. Die leichter kranken Tiere erholten sich langsam und die gebärenden blieben alle gesund. Es zeigte sich nun, dass die Tiere leichter erkrankten, die längere Zeit mit dem schwangeren Tiere vereinigt waren. Es folgten nun Versuche durch Zusammennähen von 2 schwangeren Ratten, von denen die eine am Anfang, die andere am Ende der Zeit war. Das längere Zeit trächtige Tier warf immer am normalen Termine lebensfähige Junge. Bei 2 Versuchen war kein Einfluss auf das andere schwangere Tier, das ebenfalls (später) zur rechten Zeit warf, zu bemerken, auch erkrankten die Tiere nicht, während der Wehentätigkeit. In 3 anderen Versuchen trat bei der Partnerin im Beginn oder am Ende der Wehentätigkeit Abort ein; die Tiere erholten sich aber schnell und blieben mit den Partnerinnen am Leben. Von den 5 Parabioseversuchen mit 2 schwangeren Tieren trat nur in 3 Fällen bei den Partnerinnen bei rechtzeitiger Geburt des anderen Abort ein. Vielleicht war der Uterus der beiden anderen Tiere, die erst kurze Zeit trugen, nach Ansicht der Autoren für die Reize nicht empfänglich. Die Krankheitsbilder bei den Nichtschwangeren Partnern erklären sie mit einer Vergiftung. Muttertiere selbst und längere Zeit vereinigte Partner waren immunisiert oder an das Gift gewöhnt. Für trächtige Tiere war das Gift nicht krankmachend, aber wehenanregend. Das Gift soll zur Zeit der Fruchtreife auftreten und anaphylaxieartige Wirkungen zeigen. Von der Heyde untersuchte nun bei schwangeren Frauen auf Grund vorhergehender Versuche fötables und mütterliches Blut aus der Antreibungsperiode auf seine wehenanregende Wirkung. Es gelang von der Heyde mit fötalem Serum kurz vor der Geburt Wehen hervorzurufen oder Wehenschwäche zu beheben. Mit mütter-

lichem Blut oder vor dem 9. Monat war dies aber nicht möglich. Nach Ansicht von der Heydes wirken kindliche Stoffe, oder mütterliche, die durch die als Antigen wirkenden kindlichen hervorgerufen sind, wehenanregend. Mütterliches Blut soll die wehenanregende Eigenschaft nicht besitzen, da ja nach Mayer u. Linser (siehe später) sich darin die Stoffe befinden sollen, die das fötale Gift neutralisieren. Von der Heyde deutet den Geburtseintritt als eine Anaphylaxiewirkung; während der Schwangerschaft gelangen dauernd fötale Stoffe in das Blut der Mutter, vor dem Geburtseintritt erfolgt dann eine Überschwemmung des mütterlichen Blutes mit diesen Stoffen und bewirkt so die Anaphylaxie. Die anaphylaktischen Erscheinungen seien nur deshalb bei physiologischen Geburtsverlauf nicht wahrzunehmen, da das kindliche Eiweiss allmählig resorbiert würde. Einige Frauen, denen fötales Serum zur Weheanregung injiziert wurde, zeigten während der Geburt anaphylaktische Symptome. Dass es nicht gelang, vor dem 9. Monat Wehen zu erzeugen, soll an der mangelnden Empfänglichkeit des Uterus liegen. Von der Heyde glaubt selbst nicht, dass seine Untersuchungen ein zwingender Beweis dafür sind, die Anaphylaxie als Ursache des Geburtseintrittes bei dem heutiger Stand der Anaphxlaxieforschung anzusprechen. Mit einer grösseren Menge fötalen Serums, meint er, liesse sich auch die Eklampsie erzeugen. Aber auch die Anaphylaxie-Theorie, die manches so gut zu erklären scheint, ist nicht unwidersprochen geblieben. So ist es Fellender nicht gelungen, Meerschweinchen mit artgleichem Placentarextrakt oder Fötalserum anaphylaktisch zu machen. Auch der Versuch einer passiven Anaphylaxie mit menschlichem Eklampsieserum schlug fehl. Gosenau und Anderson

erzeugten mit Placentarextrakt bei Kaninchen eine Anaphylaxie, nicht aber mit Fötalserum. Guggisberg wies nach, dass im Serum von Eklamptischen die biologischen Reaktionen, wie sie bei anaphylaktischen Zuständen vorkommen, fehlen. Auch Johnston ist der Ansicht, dass die Anaphylaxie bei den Schwangerschaftstoxitosen keine Rolle spielt. Gegen die Untersuchungen von der Heydes wenden sich Esch und Fromme. Esch wendet sich zunächst gegen die Versuche. Die Hälfte der Fälle bei von der Heyde lieferte ein negatives Resultat. Uebrigens glaubt Esch gar nicht an ein Sensibilisieren mit fötalem Serum, da die meisten Fälle auf eine zweite Jnjektion gar nicht reagierten, und die zweite Jnjektion schon 3 Tage nach der ersten vorgenommen wurde. Auch sind Esch die ersten Dosen mit 48 ccm auf einmal reichlich gross für Erzeugung eines anaphylaktischen Anfalls, und das Fehlen jeglicher Kontrollversuche ist zu bemängeln. Könnten z. B. nicht schon durch die Jnjektion physiologische Kochsalzlösung so wenige Tage oder Stunden ante patum Wehen hervorgerufen werden? Esch verneint dann eine Serumüberempfindlichkeit der Frau während der Gravidität durch die intrakutane Jnjektion fötalen Serums. Die Reaktion fiel auch negativ aus bei intracutaner Jnjektion von Placentarextrakt. (Es gelang eine intrakutane Reaktion mit Pferdeserum bei mit Diphtheriheilserum, das von Pferden gewonnen wird, Vorbehandelten.) Auch ist der Harn Gebärender nicht besonders giftig, wie er bei der Anaphylaxie nach Pfeiffer sein soll. Fromme, der ebenfalls sich der intracutanen Einverleibung fötalen Serums bediente, kommt zu demselben Resultat wie Esch. Demnach ist auch bis jetzt die Anahylaxietheorie nicht genügend bewiesen, was auch wohl vorläufig an den schwierigen Versuchsanordnungen scheitern wird.

## Praecipitine.

Ueber eine Praecipitinreaktion berichtet Liepmann. Er erzeugte in Kaninchen durch Injektion einer sterilen Placentaraufschwemmung ein Serum, das durch den Zusatz von Placentarzotten getrübt wurde, während normales Serum klar blieb. Die Trübung trat je nach der Stärke des Serums bald sofort, bald nach einiger Zeit ein. Im Praecipitat fand Liepmann praecipitinähnliche albuminoide Massen und intakte Placentarzotten. Die Reaktion vollzog sich am schnellsten bei einer Temperatur von 37,0 - 37,5°. Menschenblutserum oder menschliche Gewebsstückchen lösen bis nach einer halben Stunde niemals die gleiche Reaktion wie die Placenta aus. Auch fiel die Reaktion positiv aus, wenn Liepmann statt der Placentarzotten eine Kochsalzlösung verwandte, in der sich Placentarzotten ¼ Stunde befunden hatten. Liepmann glaubte auf diese Weise auch Placentarzotten im Blute von Schwangeren nachweisen zu können, was ihm jedoch trotz grosser Mühe nicht gelang. Die Praecipitinreaktion des Placentarimmunserums fiel negativ aus bei Zusatz von Männerserum und Serum von nichtgraviden Frauen, positiv bei Zusatz von Placentarzotten, Retroplacentarserum und Fötalserum. Nach Liepmann enthält die Placentarcentaraufschwemmung die dem Blutserum und den andern menschlichen Zellarten eigenen Eiweissubstanzen, ausserdem aber noch besondere ihr spezifische Eiweissbestandteile. Es trat deshalb auch bei normalen menschlichen Serum nach längerer Zeit eine geringe

Trübung auf, wenn man aber das gegen Placenta erzeugte Serum mit normalen menschlichen Serum absättigt, so gab es doch noch Fällung mit Placentarbestandteilen. Kawasoye berichtet über positiven Ausfall der Praecipitinreaktion mit Retroplacentar- und Fötalserum in manchen Fällen, aber auch regelmässig mit dem Serum von schwangeren Frauen. Weichardt und Opitz stellten fest, dass gegen Placenta spezifisch gemachtes Serum, also nach Absorption der für normales Serum passenden Praecipitine, die praecipitierende Eigenschaft für normales weibliches und Schwangerenserum verloren, dagegen für Placentaremulsion bewahrt hatte. Bei spezifisch gemachten Serum fand sich mit männlichen und weiblichen Serum eher eine grössere Menge Praecipitat als bei Seris von Graviden. Wormser erhielt in keinem Falle positive Resultate. Eine Diagnose der Gravidität durch die Praecipitinereaktion, wie sie von Liepmann gedacht war, oder wie sie Kawasoye gefunden haben will, ist wohl nicht möglich. Schenk, der im wesentlichen die Versuche Liepmanns bestätigt, glaubt nicht, dass es sich um eine Toxinantitoxineinwirkung handelt, sondern eher um ein Ferment, gegen das nur schwer oder gar keine Antikörper erzeugt würden, da das Serum der Tiere bei langer Vorbehandlung keine spezifische Schutzwirkung erlangte.

## Fermente.

Fermente in der Placenta fanden Bergell und Falk. Und zwar war es ein aus Eiweiss Tyrosin abspaltendes Ferment, das sich intracellulär fand und in solcher Menge vorhanden war, dass es für den Eiweissab-

bau des ausgetragenen Kindes ausreichte. Nach Ansicht beider Autoren baut die Placenta Nahrungstoffe ab und wieder auf. Bergell und Liepmann fanden mit Sicherheit ein stärkelösendes diastatisches, ein milchzuckerspaltendes und ein aus Eiweiss Tyrosin abspaltendes Ferment. Gräfenberg fand verdauende Kräfte in der Placenta nur in den ersten 4 Monaten konstant, wodurch Einbettung des Eies bedingt wäre. Hofbauer ist nun der Meinung, dass bei dem Einbruch syncytialer Elemente in das Blut der Mutter diese Fermente frei werden und so die Schwangerschaftstoxikosen hervorrufen könnten. Bei der Injektion von Placentarfermenten bei derselben Tiergattung, von der die Placenta stammt, zeigten sich Veränderungen in den parenchymatösen Organen wie bei Graviden. Leberveränderungen und Nierenveränderungen glichen denen bei aseptischer Antolyse der Leber bezw. Niere; vielleicht zerstören placentare Fermente die Hemmungskörper, die die Autolyse der Organe durch Organfermente hemmen. Eine Steigerung der Organfermente durch Steigen der Globulinmenge im Blut oder durch Zuführung von anderen Fermenten, war schon von anderer Seite beobachtet. Zu dieser Fermentintoxikationstheorie passt auch ganz gut die Erhöhung des antitryptischen Serumtiters in der Schwangerschaft etc., der dadurch bedingt ist, dass die Spaltungsprodukte die Wirkung des entsprechenden Fermentes hemmen. Nachdem Hahn 1897 als erster auf die hemmende Wirkung des Blutserums auf die Trypsinverdauung aufmerksam gemacht hatte, war man daran gegangen, für alle möglichen Krankheiten die hemmende Wirkung des Blutserums nachzuweisen. Das Antitrypsin soll dem Antileukocytenferment identisch sein. Die am meisten vertretene Ansicht über die Entstehung des

Antitrypsins ist wohl die, dass ein erhöhter Eiweißstoffwechsel stattfindet, und auch Kurt Meyer brachte die Antitrypsinwirkung in Beziehung zu einer Vermehrung von proteolytischen Fermenten des intramediären Stoffwechsels. Von der Heyde und Krösing wollten den Antitrypsingehalt diagnostisch für die Geburtshilfe verwerten zur Unterscheidung eines myomatösen und karcinomatösen von einem graviden Uterus. Zu ihren Untersuchungen bedienten sich beide der Gross-Fuld'schen Caseinmethode, wie sie von Bergmann und Meyer für die Antitrypsinuntersuchung ausgearbeitet ist. Auf diese Weise wurden untersucht 9 Carcinomkranke, deren Sera in 4 Fällen einfach, in 2 Fällen einfach bis normal und in 3 Fällen doppelt hemmten; 19 operierte Ca-Kranke (Operation lag ½ 2 Jahre zurück.) Davon hemmten 2 Sera normal, 8 normal bis einfach und 7 einfach; bei 11 Myomkranken fand sich 3 mal eine normale Hemmung, 1 mal eine normale-einfache, 5 mal eine einfache und 2 mal eine doppelte Hemmung; 7 Gravide in der ersten Hälfte unter deren Sera 3 eine einfache Hemmung, 2 eine doppelte und 2 eine dreifache Hemmung zeigten. Von 24 Graviden der zweiten Hälfte hemmten die Sera in 4 Fällen einfach, in 13 Fällen doppelt und in 7 Fällen dreifach. Antitrypsingehalt blieb bis zur Geburt gleich und stieg im Wochenbett bis zum 9. Tage. Bei 6 Aborten in den ersten 4 Monaten war die Reaktion ein mal normal-einfach, 2 mal einfach und 3 mal doppelt gehemmt; bei 8 Eklampsien 5 mal doppelt und 2 mal dreifach, also keine vermehrte Hemmung. Nach diesen Untersuchungen ist wohl eine Differenzialdiagnose, wie sie beabsichtigt war, mehr als fraglich. Nach der Ansicht von der Heyde und Krösing spricht, eine normale Hemmung für Myom, eine starke für Ca.

oder Gravidität 80—90%. Die Unterscheidung von Ca oder Gravidität liesse sich leicht durch den Ernährungszustand unterscheiden, da bei Ca. und starker Reaktion wohl kein gut aussehender Patient zu finden sei. Bei Pyosalpinx und Tubergravidität ergaben sich keine Unterschiede. Becker stimmt mit den vorher erwähnten Befunden nicht überein. Er fand bei 30 Schwangeren, dass 17 ein normales, 12 ein erhöhtes und eine ein starkes Hemmungsvermögen besassen. Durch den Geburtsakt wurde der Antitrypsingehalt erhöht, was Becker mit der Resorption verschleppter Zotten in Zusammenhang brachte. Ganz im Gegensatz zu von der Heyde und Krösing fand Becker bei Eklamptischen einen sehr hohen Antitrypsingehalt (nach Veit fand ja dort ein vermehrter Zottentransport statt.) Schirokauer fand den Antitrypsingehalt des Blutserums nur zuweilen im Anfang der Schwangerschaft erhöht, sonst aber bei graviden und nichtgraviden Tieren innerhalb gewisser Grenzen schwankend. Jochmann, der einen vermehrten Antitrypsingehalt besonders im Wochenbett feststellt, erklärt dies mit der Anwesenheit der grossen Leukocytenfermentmenge im Colostrum und in den Lochien. Aehnliche Resultate wie von der Heyde und Krösing hatten auch Gräfenberg und Rosenthal, doch ist auch nach alledem eine Differentialdiagnose nicht zu verwerten.

### Aktivierung der Kobragiftpferdebluthämolyse.

Eine andere Reaktion, die man zur Diagnose der Schwangerschaft oder doch zur Differentialdiagnose derselben gegenüber Tumoren etc. verwenden zu können

glaubte, ist die gesteigerte Aktivierung der Kobragift-pferdebluthämolyse durch das Serum Schwangerer. Heymann untersuchte die Sera von Schwangeren, Kreissenden, Wöchnerinnen und Kranken und konnte feststellen, dass inaktivierte Sera von Schwangeren, Kreissenden und Wöchnerinnen die Fähigkeit besassen, die Kobrahämolyse gegenüber gewaschenen Pferdeblutkörperchen zu aktivieren. Diese Fähigkeit nahm zu mit fortschreitender Schwangerschaft, erreichte kurz vor oder unter der Geburt ihren Höhepunkt und sank meist vom 6. Tage des Wochenbettes an. Obgleich diese Reaktion auch bei Tuberkulose und Lues sowie manchmal in den Seris gynäkologisch Kranker gefunden wurde, glaubt Heymann doch, diese Fälle wegen ihrer Unregelmässigkeit und geringen Stärke der Aktivierung von den geburtshülflichen Fällen scheiden zu können. Im Nabelschnurserum fehlte die Reaktion nur in einem Falle von Eklampsie, sie war positiv wie im Serum der Mutter. Das aktivierende Serum wurde nachweisbar nicht beeinflusst durch Entnahme zu einer bestimmten Tageszeit, nach Nahrungsaufnahme oder nach körperlicher Tätigkeit, wohl aber durch gesteigerte Zufuhr von Eiweiss, Fett- und Kohlenhydraten. Heymann glaubt die Reaktion auf erhöhten Gehalt an Lipoidstoffen, durch Steigerung von Stoffwechselvorgängen oder aus der Placenta erklären zu können. Fast ausnahmslos positiv war die Reaktion erst vom 4 Monat an. Graff und Zubrzyki bestätigen im wesentlichen die Resultate Heymanns, auch bei ihren Versuchen begann die Reaktion in der ersten Hälfte des 3. Monats und war vom 4. Monat an konstant. Beide Autoren glauben, dass die Reaktion für die Differenzialdiagnose gegen Myom in Betracht käme, obgleich auch positive Reaktion bei Adnextumoren vorkamen. Auch wurde in

3 Fällen festgestellt, dass das Serum von Männern nach dem Essen aktivierte; ebenso ergaben sich grosse Differenzen je nach dem Alter der Sera, der Blutaufschwemmung und der Giftlösung. Bauer und Lehndorff erhielten mit retroplacentaren Serum Gebärender eine sehr starke Reaktion, während das Nabelblut der Neugeborenen meist überhaupt nicht oder nur sehr gering aktivierte. Frankl und Richter, die diese Verhältnisse speziell für Eklampsiesera untersuchten, berichten über eine enorm starke Aktivierung bei der Eklampsie und auch in einem beobachteten schweren Falle von Hyperemesis gravidarum. Verfasser glauben, wenn es richtig ist, dass die Reaktion durch eine Lecithinvermehrung des Serums bedingt ist, dass diese Lecithinanreicherung auch die Schwangerschaftstoxikosen hervorruft. Die Lecithinvermehrung soll durch Abbau mütterlicher Zellen durch Fermente geschehen.

## Ausflockung von Lipoiden.

Eine der Cobralyse parallel gehende Reaktion ist die Ausflockung von Lipoiden durch Alkohol, wie sie Römer bei Schwangeren, Kreissenden und Wöchnerinnen vom 4. Monat ab nachwies.

## Opsonine.

Wie immer in der Serologie, so blieben auch hier die Opsonine nicht unberücksichtigt. Nach Guggisberg ist der opsonische Index für Staphylo- und

Strepto-coccen bei Schwangeren nicht gleich. In einigen Fällen weicht er von dem normalen Wert ab, in anderen ist er der Norm entsprechend. Auch bei Wöchnerinnen sind die Indices für beide Bakterienarten sehr wechselnd. Kressler und Neumann bestimmten bei gesunden Schwangeren im letzten Monat den opsonischen Index für Tuberkelbazillen. 52% hatte einen abnormen Index und zwar in 34% einen weit über die Norm erhöhten und in 18% einen weit unter die Norm reichenden. Im Wochenbette lagen die Verhältnisse ähnlich. Der opsonische Index für Tuberkelbazillen für Schwangere ist sehr labil gegenüber den von Nichtschwangeren; Kressler- und Neumann erblicken darin den unheilvollen Einfluss der Schwangerschaft und des Wochenbettes auf eine schon bestehende tuberkulöse Infektion. Über eine besondere Reaktion des Blutserums im pueperalen Zustande berichtet Falco. Alkohol mit dem Serum von Schwangeren oder Wöchnerinnen bis 10 Tage post partum oder dem einer Patientin am 1. Tage nach einem Aborte im 1. und 2. Monat + Komplement gibt bei späterer Zuführung eines hämolytischen Systems keine Hämolyse. Die Hemmung der Hämolyse liegt, wie aus Kontrollversuchen hervorgeht, nicht am Alkohol, auch gab Fötalserum und in den meisten Fällen Serum von Nichtgraviden Lyse. Eine Erklärung dieser Reaktion kann Falco nicht geben.

## Eklampsiereaktionen.

Anschliessend sei noch etwas über die Eklampsie und die übrigen Schwangerschaftstoxikosen gesagt. In fast allen Abschnitten ist von der Eklampsie die Rede

gewesen und es sind zahlreiche Theorien über die Entstehung derselben entstanden, aber trotzdem liessen sich einige Untersuchungen nicht in die abgehandelten Abschnitte einreihen. Dienst hatte anfangs geglaubt, dass die Eklampsie infolge Undichtigkeit der Placenta entstünde, da es ihm gelang, Methylenblau und auch Farbkörper, die er in die Nabelgefässe injiziert hatte, in den Blutgefässen der Mutter wiederzufinden. Die kindlichen Blutkörperchen sollten von den mütterlichen Serum agglutiniert werden und Kapillarverstopfungen hervorrufen. Später liess Dienst diese Ansicht fallen, da in einem Falle von Hitschmann eine Eklampsie bei einer Blasenmole beobachtet war, und Dienst selbst in einem Falle von Eklampsie keine Undichtigkeit der Placenta nachweisen konnte. Dienst fand dann eine Vermehrung von Fibrinogen während der Schwangerschaft eine noch hochgradigere bei der Eklampsie. Sowohl bei Schwangerschaft wie bei Eklampsie fand er eine Hyperleukocytose; aus den Leukocyten soll das Fibrinogen entstehen. Nach der Ansicht von Dienst werden bei der Elampsie geschädigte Leukocyten durch Stauung zurückgehalten, plötzlich gelangen diese jedoch (vielleicht durch die Wehen) in den übrigen Körper. Ein in der Placenta gebildetes Fibrinferment sollte dann aus dem Fibrinogen Fibrin machen und dadurch sollten Kapillarverstopfungen eintreten, die die Eklampsie bedingen. Ahlbeck und Lohse glaubten, in dem Fruchtwasser das Eklampsiegift nachgewiesen zu haben, da es ihnen angeblich gelang, durch Injektion von Fruchtwasser eklamptischer Frauen, die für die Eklampsie typischen Veränderungen hervorzurufen. Endlich fanden Gross und Bunzel, dass in 6 Fällen Sera von Eklamptischen eine Ausflockung einer Lecithinemulsion bewirkten, während Sera normaler Schwangerer und Kreis-

sender dies nicht vermochten. In 5 Fällen von Eklampsie fiel die Wassermann'sche Reaktion (als Antigen war alkoholisches Extrakt von Meerschweinchenherzen gebraucht) positiv aus. Lues war sicher auszuschliessen, da die Reaktion im Wochenbett negativ wurde. Wenn man alles zusammenfasst, so bestehen eine grosse Anzahl Theorien betreffs der Entstehung der Eklampsie, von denen es bisher keine vermocht hat, einen sicheren Beweis zu liefern, dass sie zu Recht besteht. Dass die Eklampsie eine Schwangerschaftstoxikose ist, darüber sind sich wohl alle einig; wie steht es aber nun mit den anderen Schwangerschaftstoxikosen?

## Hyperemesis gravidarum, Schwangerschaftsdermatosen.

Seitz ist der Meinung, dass das Schwangerschaftserbrechen (Hyperemisis gravidarum) eine Intoxikation ist. Er fand die gleichen Veränderungen wie bei der Eklampsie und oftmals toxischen Ikterus, auch wohl kleine Blutungen, in seltenen Fällen gleichzeitig eine akute Leberatrophie. Seitz meint, dass das Brechzentrum sozusagen sensibilisiert würde, sodass schon durch einen kleinen äusserlichen oder psychischen Einfluss Erbrechen auftritt. Winter macht sowohl eine Reflexneurose als auch eine Intoxikation für die Hyperemesis gravidarum ätiologisch verantwortlich, da es häufig gelingt, das Erbrechen durch psychogene Einflüsse und Scheinbehandlung zu beseitigen, es aber auch vorkommt, dass Patienten sterben, was wohl schwerlich durch eine Neurose bedingt ist. Auch sind bei der Sektion typische Nekrosen in Leber und Niere gefunden was für eine Intoxikation sprechen würde. Neurose und

Toxämie sind nach Winter nur verschiedene Stadien derselben Krankheit. Nach ihm beginnt die Hyperemesis gravidarum als reine Reflexneurose, die, wenn sie in diesem Stadium nicht zur Heilung kommt, durch Schädigung der Leber- und Nierentätigkeit eine Retention von Schwangerschaftsgiften nach sich zieht, die dann zur tötlichen Intoxikation führen kann. Die Leber soll durch Toxine schon vorher verändert und bei Schwächung des Körpers durch das Erbrechen noch mehr in ihrer Funktion beeinträchtigt sein; die Nieren scheiden nicht genug Toxine aus, da die meiste Flüssigkeit ausgebrochen wird und die Urinmenge daher sehr gering ist. Sigwart glaubt, dass die Hyperemesis gravidarum bald auf einer Neurose bald auf einer Toxikämie beruhe. Scheuer betrachtet die Impetigo herpetiformis — eine Schwangerschaftdermatose — als eine Toxikämie, deren Gift aus der Placenta stamme und vielleicht eine Fermentschädigung des mütterlichen Organismus bedinge. Eine Schwangerschaftsintoxikation wird von allen Forschern, wenn auch nicht unumschränkt, zugegeben.

## Diagnose der Schwangerschaft nach Abderhalden.

Jm folgenden soll nun die in letzter Zeit so viel diskutierte und wichtige Schwangerschaftsdiagnose nach Abderhalden abgehandelt werden. Abderhalden der die Reaktionen mit körperfremden und körpereigenem Eiweiss genau studierte, kam zu dem Ergebnis, dass allen Zellarten bestimmte Funktionen zukommen, die durch besondere Strukturverhältnisse bedingt sind. Diejenigen Bausteine, die den Zellarten das charakteristische Gepräge verleihen, müssen demnach für jede an-

dere Zellart fremd sein. Da nun diese charakteristischen zelleigenen Bausteine im Blut nicht enthalten sind, nennt sie Abderhalden blutfremd. Die Zellen des Darmepithels lassen kompliziert gebaute Bausteine normal nur abgebaut ins Blut übertreten, wo ihre Eigenart verloren geht. Es ist daher möglich gewesen, Hunde monatelang mit vollständig abgebauten Nahrungsstoffen zu ernähren. Das Blut wird durch die Körperzellen vor dem Eindringen blutfremder Stoffe geschützt. Es stellte sich nun heraus, dass der tierische Organismus bei der Injektion körper- bezw. blutfremder Stoffe mit der Bildung von Blutfermenten reagiert, die, wie wir weiter unten sehen werden, sich durch die von Abderhalden angegebenen Methoden der optischen Drehung und des Dialysierverfahrens nachweisen lassen. Diese Voruntersuchungen führten Abderhalden dazu, auch im Serum Schwangerer nach Fermenten gegen etwa eindringende Chorionzotten, die ja blutfremd sind, zu fahnden. Es zeigt sich nun, dass das Blutplasma bezw. Serum von Schwangeren Placentareiweiss und aus diesem bereitetes Pepton abbaut. Zur Feststellung des Abbaues, der durch Blutfermente bewerkstelligt wird, dient erstens das optische Verfahren, bei dem in einem Polarisationsapparat gebrachtes Pepton der Placenta + Serum von Schwangeren die Polarisationsebene über 0,04° dreht. Das zweite Verfahren ist das Dialysierverfahren, auf das genauer einzugehen, ich mir hier versagen muss, da dasselbe fortwährend verbessert wird und die Angaben daher in Kürze ihren Wert verlieren würden. Abderhalden, der dieses Verfahren ausgearbeitet hat, legt besonderen Wert auf die genaue Befolgung, da sonst Fehler die Resultate nichtig machen. Hier sei nur das Prinzip ganz kurz angegeben. Völlig vom Blut befreite Placenta wird so lange

gekocht, bis sie keine dialysablen Stoffe mehr enthält; die coagulierte Placenta wird dann mit einer Dialysierhülse in einen Behälter mit Wasser gesetzt und das zu prüfende Serum darübergeschüttet. Zeigt sich nach längerem Verweilen im Brutschrank, dass Zerfallstoffe des Eiweisses und das Wasser dialysiert wird, was man durch die Biuretreaktion oder die Triketohydrindenreaktion nachweisen kann, so ist die Reaktion positiv. Abderhalden gelang die Reaktion bei schwierig festzustellenden Schwangerschaften, wie Tubargravidität, Blasenmole, Placentarretention, Hyperemesis gravidarum, Schwangerschaftsdermatose, Eklampsie. Die Reaktion ist positiv, wenn im Blute Fermente auftreten, die Placenta abbauen, denn nur abgebautes Eiweiss geht durch die Diffusionshülsen und ergibt die erwähnten Reaktionen. Ob die Fermente nun durch das Eindringen von Zottenepithelien in das Blut hervorgerufen werden, ist fraglich. An einer anderen Stelle meint Abderhalden, sie würden vielleicht durch das Eindringen der fötalen Placenta in das mütterliche Gewebe erzeugt. Die Reaktion ist schon im ersten Monat positiv. Es wäre nun nach Abderhalden denkbar, dass der Abbau des blutfremden Materials bei Eklampsie gesteigert oder aber verlangsamt ist. Oder es könnte der Abbau in anderer Richtung verlaufen, oder auf einmal zu viel Zottenmaterial ins Blut geworfen werden, oder aber das Zottenmaterial müsste einen von der Norm abweichenden Bau haben, und die anderartigen Abbauprodukte könnten den Organismus schädigen. Die Fermente bei normaler Schwangerschaft und bei Eklampsie scheinen dieselben zu sein. Abderhalden stellte einige Versuche an und fand, dass das sterile Autolysat von normaler Placenta, Meerschweinchen injiziert, keine Erscheinung machte, dasjenige von

Eklampsieplacenta geringe Krampferscheinungen. Das Autolysat von normalem Serum und normale Placenta machte injiziert keine Erscheinungen; das Autolysat von normalem Serum und Eklampsieplacenta bewirkte Tötung des Meerschweinchens nach 6—8 Stunden, erst hatten Krämpfe, dann Lähmungen bestanden. Das Autolysat von Eklampsieserum und Eklampsieplacenta bewirkte das Gleiche. In dem Autolysat von Eklampsieserum und normaler Placenta fanden sich keine Giftstoffe. Giftigkeit liegt also wohl in der Beschaffenheit der Eklampsieplacenta. Die Schwangerschaftsreaktion gelang Abderhalden in allen Monaten der Gravidität und evtl. 2 Wochen im Wochenbett. Die Reaktion war auch bei nichtschwangeren Frauen und Männern durch intraperitoneale Zuführung von Zottenmaterial positiv. Drei Eklampsiesera gaben eine besonders starke Reaktion, während ein Eklampsieserum unwirksam war, bei einer Frau, die bald starb, so dass anzunehmen ist, dass überhaupt kein Ferment gebildet war. Franke und Heimann bestätigten die Versuche Abderhaldens und hatten wenigstens in den höheren Monaten keinen Versager. Auch in den ersten Monaten war bei Gravidität nie eine negative Reaktion zu finden, wohl aber in zwei Fällen eine positive, wo keine Gravidität vorlag. Nach Ansicht der beiden Autoren waren die Dialysierschläuche in jenen beiden Fällen wohl durchlässig. Zwei Eklampsiesera reagierten sehr stark; das eine Eklampsieserum gab schon ohne Placenta eine positive Reaktion. Lindig veränderte die Zubereitung der Placenta, da er angab, die nach Abderhalden hergestellte hielte sich nicht lange, er verwandte Placentartrockenpulver. Die Versuche sollten noch genauere Resultate geben, wie mit der Placenta nach Abderhalden. Er kam daraufhin

zu Ergebnissen, die wohl keinen Anspruch auf Richtigkeit beanspruchen dürfen. So fand er, dass Schwangerensera wie auch Tumorsera (Tumor am Genitaltraktus) Placenta - Uterus, - Ovarien - und in geringem Grade auch Muskeleiweiss abbaute. Die Fermente seien also nicht spezifisch. Auch Engelhorn hält die Reaktion nicht für spezifisch, da Schwangerenserum Carcinomgewebe abbaute, die Reaktion sei nicht verwendbar, da einige Sera von Nichtschwangeren positive Reaktionen gaben. Abderhalden tritt den Versuchen Lindigs entgegen, da die Organe nicht genügend ausgekocht seien, auch könnte das Organpulver wohl nicht einwandfrei aufbewahrt werden. Abderhalden fand dann bei dem Organpulver schon ohne Serum eine positive Reaktion. Bei verschiedenen Carcinomen etc. fand Abderhalden keinen Abbau des Serums auf Placenta und ebenso bei Gravidität keinen Abbau von Tumorgeweben. Nach den Versuchen Lindigs wären ja die Fermente nicht spezifisch. Abderhalden fand bei parenteraler Zufuhr von blutfremden Stoffen keine spezifischen Fermente, nur waren sie proteolytisch oder diastatisch etc. Da Abderhalden nun annimmt, dass die Fermente durch das Eingraben der fötalen Placenta in das mütterliche Gewebe und Störungen im Stoffwechsel der verschiedensten Zellen der mütterischen Placenta hervorgerufen werden, so war auch deshalb von vornherein an eine streng spezifische Wirkung der Schutzfermente in der Schwangerschaft nicht zu denken, denn nach Abderhalden weist jede Zelle, die eine besondere Funktion hat, einen besonderen Bau der einzelnen Komponenten auf. In der Schwangerschaft kommen nun auch Störungen anderer Art vor und jede Zellart, die nicht genügend oder unrichtig abgebautes Material dem Blute überliefert, wird zur

Bildung von Schutzfermenten Veranlassung geben können. Auch andere Prozesse als die Schwangerschaft könnten zu gleichen Schutzfermenten führen, wenn sie die gleichen Zellarten und ihren Stoffwechsel stören. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass eine ziemlich eng begrenzte spezifische Wirkung vorhanden ist, und wenn von verschiedenen Seiten die Nichtspezifität behauptet worden ist, so sind die betreffenden Versuche zur Zeit auf eine ungenaue Versuchstechnik zurückzuführen. Wenn natürlich mehrere Organe blutfremdes Material abgeben, z. B. bei der Eklampsie, wo auch eine Leberschädigung besteht, so muss ein Ferment entstehen, dass ausser Placenta auch Lebergewebe abbaut. Stange berichtet über 2 Fälle von Eklampsie, bei denen das Serum die eigene eklamptische Placenta bedeutend stärker abbaute, als normale Placenta. Der stärkere Abbau soll nach Stange in der Eklampsieplacenta liegen, da auch von verschiedener normaler Sera die fraglichen Eklampsieplacenten bedeutend stärker abgebaut wurden. Vielleicht liesse sich also hier Eklampsie in Verbindung bringen mit einer gesteigerten Abbaufähigkeit der beiden Placenten. Beide Fälle genasen. Bei letal endenden Fällen würde vielleicht kein Schutzstoff gebildet; dazu stimmt ein von Abderhalden berichteter Eklampsiefall, dessen Serum nicht abbaute und ein Fall von Henkel, der über eine plötzlich ausgebrochene Eklampsie, die schnell zu Tode führte, berichtet. Ein Abbau von Eklampsieplacenta fand bei diesem Falle nicht statt, und auch Henkel meint, dass der Körper bei dem so plötzlichen und massenhaften Eindringen des eklamptischen Giftes keine Zeit gehabt hätte, Schutzfermente zu bilden. Henkel gibt noch an, dass die Schwangerschaftsdiagnose sich ihm in allen Fällen bewährt habe, auch in

einem sehr zweifelhaften Fall von Extrauteringravidität. Jn der letzten Zeit sind über das Dialysierverfahren nach Abderhalden zahlreiche Arbeiten erschienen, die sich teilweise für, teilweise gegen die Spezifität der Reaktion aussprechen. Dass viele Fehlerfolge wohl auf eine nicht genaue Befolgung der Technik zurückzuführen sind, das zeigt eine Arbeit von Schlimpert und Hendry, die darauf aufmerksam machen, welche Zufälle bei Fehlerfolgen mitspielen können. Nach anfänglichen Fehlerfolgen fanden Schlimpert und Hendry, dass das Wasser, mit dem die Placenta gekocht wird, einen bestimmten Salzgehalt haben muss, um überhaupt die Placenta blutfrei zu bekommen. Jn 79 Fällen, die Schlimpert und Hendry dann nach den verschärften Vorschriften und mit Kontrollversuchen von Seris sicher Gravider und sicher nicht Gravider anstellten, waren die Resultate immer richtig. Unter den Fällen befinden sich auch Extrauteringraviditäten, Adnextumoren etc. Autoren machen auch noch einmal darauf besonders aufmerksam, dass die Placenta vollkommen blutfrei sein muss, und das Serum durch Hämolyse der roten Blutkörperchen nicht einen rötlichen Ton haben darf.

Die übrigen Arbeiten lassen sich in zwei Gruppen zerlegen; die eine Gruppe erkennt die Spezifität der Abderhaldenschen Reaktion an, die andere hegt Bedenken dagegen. Veit meint, dass der positive Ausfall der Abderhaldenschen Reaktion das reichliche Vorhandensein von lebenden Placentargeweben anzeigt. Bedeutungsvoll sei die Reaktion dadurch, dass sie schon in den ersten 5 Schwangerschaftsmonaten, in denen sonst nur Wahrscheinlichkeitszeichen vorhanden sind, die Schwangerschaft nachweist und dass sie die Trennung von Tubargravidität entzündlichen Adnextumoren gestattet

Heimann spricht der Abderhaldenschen Reaktion grosse Bedeutung zu, vorausgesetzt, dass sie in wissenschaftlichen Laboratorien wegen der vielen technischen Schwierigkeiten ausgeführt würde. Stange habe bei genauester Befolgung der Technik immer richtige Resultate. Schiff bekam in allen Fällen, wo eine Schwangerschaft vorlag, immer eine positive Reaktion, wo keine Gravidität vorlag (Tumoren etc.) mit Ausnahme von 2 Fällen, deren Sera, wie er selbst zugibt, nicht einwandfrei waren, immer negative Reaktion. Rübsamen fand, dass alle seine untersuchten Fälle dem klinischen Bilde entsprechend reagierten und 4 Fälle waren positiv, bei denen später eine Tubargravidität bestätigt wurde. Auch Lichtensteins Resultate stimmten bis auf einen Fall. Jarworski und Scymanowski erhalten in allen kontrollierbaren Fällen richtige Ergebnisse von den frühesten Schwangerschaftsmonaten bis 14 Tage im Wochenbett. Micabruni kommt zur vollständigen Bestätigung der Abderhaldenschen Reaktion. Im Gegensatz zu diesen bejahenden Arbeiten stehen nun einige verneinende. So berichten Freund und Brahm über einige Fehlerfolge von positivem Ausfall bei Adnextumoren und nicht Ueber instimmung der optischen und Dialysiermethode; sie wollen nicht alle Versager der Technik zur Last legen und bezweifeln die Spezifität der Reaktion. Ebenso bestreiten die Spezifität nach Fehlerfolgen Schäfer, Behn, der eine Differenzialdiagnose zwischen Extrauteringravidität und eitriger Adnexerkrankung nicht für zuverlässig hält, Gottschalk, Parsamow, Aschner, der mit dem Dialysierverfahren schwach positive Resultate bei Adnexerkrankungen erhielt. Nach alledem scheint, dass die Schwangerschaftsdiagnose, wenn nur alle Vorschriften, um es nochmals zu betonen, aufs genaueste befolgt werden,

eine spezifische Reaktion ist und sichere Resultate liefert.

## Verhalten von Mutter und Kind.

In dem nächsten Abschnitt wollen wir nun das Verhältnis der biologischen Reaktionen im Blute und Serum des Fötus bezw. neugeborenen Kindes, gegenüber denen der Mutter in groben Umrissen zu skizzieren suchen. Was zunächst den intrauterinen Uebergang von Antigenen anbelangt, so fand Schmidlechner, dass z. B. Diphtherietoxin in kurzer Zeit durch Injektion in schwangere Meerschweinchen auf deren Föten überging, wenn er eine überletale Dosis verwandte, und im Organismus der Föten dieselben Veränderungen hervorrief, wie im Muttertier, nur noch schneller und intensiver. Prettner gelang es, in Embryonen mit Rotlauf geimpfter Mäuse Bakterien nachzuweisen. Auch ist wohl als sicher anzunehmen, dass die Uebertragung der Syphilis auf den Foet auf dem placentaren Wege geschieht, indem die Spirochaeta pallida von der primär infizierten Mutter in den Foetus gelangt. Ob die Antigene durch eine völlig normale Placenta hindurchgehen können, oder ob dies nur bei einer geschädigten der Fall ist, darüber liegen sichere Entscheidungen bis jetzt nicht vor. Bei den Immunkörpern wollen wir eine Scheidung in normale unspezifische und pathologische spezifische vornehmen. Beginnen wir also mit den normalen Immunkörpern. Halban stellt fest, dass das mütterliche Serum häufiger Normalagglutinine besitzt, als das kindliche, und dass das Agglutinationsvermögen des kindlichen Blutes unabhängig zu sein scheint

von dem der Mutter, also wohl angeboren sei. Mütterliches und kindliches Serum sollen sich ungefähr so verhalten, als ob sie zwei verschiedenen Individuen angehörten. Der letzteren Ansicht ist auch Reinelli, der fand dass das Blut des Fötus Hämolysine und Hämagglutinine in beträchtlich geringerer Zahl enthält als das der Mutter. Er nimmt an, dass sich die Hämolysine und Hämagglutinine entweder im fötalen Organismus erzeugen, und damit Idiosolysine und Isoagglutinine sind, oder dass sie nur zum Teil von der Mutter auf den Fötus übertragen werden, indem sie eine beträchtliche Reduktion erleiden. Das hämolytisch und hämagglutinierende Vermögen des Amnionwassers war sehr gering. Nach Halban und Landsteiner fehlt dem kindlichen Serum die hitzebeständige Komponente (Amboceptor) bei der Hämolyse von Kaninchenblutkörperchen. Das mütterliche Serum zeigte stärkere baktericide Wirkungen, hemmte die Trypsinverdauung stärker und wurde auch durch praecipitierendes Immunserum stärker gefällt als das kindliche. Die wirksamen Serumstoffe sind zwar vorhanden, aber in geringerer Menge, wodurch sich wohl auch die geringere Resistenz von Säuglingen gegen Infektionskrankheiten erklärt. Lockemann und Thies, die den Katalasegehalt im fötalen Kaninchenblute bedeutend geringer fanden, als den im mütterlichen, sind der Meinung, dass das in seiner Zusammensetzung von dem mütterlichen abweichende fötale Eiweiss in dem mütterlichen Organismus eine anaphylaktische Reaktion hervorrufen könnte. Sie glaubten sich zu dieser Annahme durch Versuche berechtigt und wollten auch die Eklampsie durch den Uebergang unveränderten fötalen Eiweisses erklären, eine Theorie, die schon oben als unbewiesen zurückgewiesen wurde. Schenk, der ebenfalls die Beobachtung machte,

dass das kindliche Serum meistens weniger natürliche Schutzstoffe enthielt, als das mütterliche, konnte nachweisen, dass der Gehalt an Antihämolysinen (Antistaphylosin und Antivibriolysin) bei Kind und Mutter gleich gross war. Jsoagglutinine fanden sich selten und während das Serum der Mutter die Erythrocyten des eigenen Kindes nur ausnahmsweise agglutinierte, aber nie löste, war das Serum des Kindes gegenüber den Erythrocyten der eigenen Mutter in allen Fällen inaktiv. Polano beobachtete auch niemals eine Hämolyse von mütterlichem Serum auf kindliche Blutkörperchen oder von kindlichem Serum auf mütterliche Blutkörperchen. Jn seinen weiteren Untersuchungen kam er dann zu ganz interessanten Resultaten. So fehlte dem kindlichen Serum die hämolytische Kraft auf Taubenblut vollständig, und zwar war der betreffende Amboceptor nicht vorhanden. Foetalimmunserum löste mütterliches und kindliches Blut in gleicher Weise, während Mutterimmunserum eine mütterliche Blutaufschwemmung stärker löste als kindliche. Die agglutinierenden Substanzen waren im Foetal—und Mutterimmunserum gleich. Jm Gegensatz zu Halban und Landsteiner praecipitierte mütterliches Jmmunserum mütterliches und kindliches Serum in gleicher Weise. Dem Fruchtwasser und auch dem kindlichen Urin fehlen die Hämolysine und Agglutinine des kindlichen und mütterlichen Serums, nur enthielt das Fruchtwasser reichliche praecipitable Substanzen und Antistaphylolysin. Eissler und Sohma berichten dann, dass das Blutserum neugeborener Meerschweinchen und Kaninchen dieselbe opsonische Kraft wie das erwachsener Tiere zeige. Junge Föten besitzen noch keine Opsonine. Dieselben treten erst im Anfang des letzten Schwangerschaftsdrittels auf, nehmen an Menge zu und erreichen kurz

vor der Geburt normale Werte. Nach Sohma gehen Hämotropine nicht von der Mutter auf den Foet über. Busse gibt den Wert der Normalopsonine im Serum des Foetus geringer an, als in dem der Mutter. Auch das Fruchtwasser und der fötale Urin enthält Normalopsonine. Wenngleich die Angaben der Untersucher nicht in allen Punkten übereinstimmen, so steht doch so viel fest, dass das foetale Serum weder quantitativ noch qualitativ dem Mutterserum in seinen biologischen Phänomenen gleichwertig ist, dass es einfacher aufgebaut und biologisch weniger hochgestellt ist. Die nun zu behandelnden spezifischen Immunkörper können entweder fertig von der Mutter auf das Kind übergehen oder durch den Reiz der in den Fötus übergegangenen Antigene im Foetus selbst gebildet werden. Dass auch Giftstoffe von der Frucht auf die Mutter übergehen können und in dieser dann Antikörper erzeugen, darüber berichtet Charrin. Pfaundler, der zugibt, dass künstliche Antikörper von der Mutter auf das Kind übertragen werden können, hält dies nicht für die Regel, sondern denkt dabei an eine Insufficienz der Placenta. Eine in dem Foeten erzeugte active Immunität beobachtete Prettner bei den Kälbern mit Schweinerotlauf behandelter Kühe, denn die Bakterien gelangten in die Foeten und bildeten in denselben Antikörper. Wegelius immunisierte Ziegen und Kaninchen teils vor der Deckung, teils während der Gravidität aktiv, teils kurz vor der Geburt passiv gegen Tetanustoxin, Vibriolysin und Coli bezw. mit den entsprechenden Antitoxinen und Coliagglutininen, um so festzustellen, ob und wie die Foeten der Tiere immunisiert würden. Wenn die Sera der schwangeren Tiere Antikörper enthielten, so kamen diese auch bei den Jungen vor bei aktiver und auch bei passiver Immunisierung. Die Immunisierung der

Jungen war typisch passiv. Bei der Geburt war der Antitoxingehalt und Agglutiningehalt der Jungen grösser als der der Mutter. Auch Polano fand im Gegensatz zu der Behringschen Schule einen Uebergang von Antitoxinen, sowohl bei Tetanusantitoxinen als bei Diphtherieantitoxinen. Wenn das Serum der Mutter Antitoxine enthält, so besitzt auch das der Kinder, wie es bei Diphterie bewiesen ist, Antitoxine, die bei aktiver, wie passiver Immunität der Mütter durch die intakte Placenta hindurchgehen. Kayser z. B. hatte Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, wo eine Schwangere Diphtherie — bakteriologisch bestätigt — durchgemacht hatte, und der Partus in die Rekonvaleszens fiel. Bei der Untersuchung zeigte es sich dann, dass das Serum der Mutter und des Kindes in gleicher Menge Diphterieantitoxin enthielt. Wie Wegelius, so beobachteten auch Stäubli und Jurewitsch in ihren Tierexperimenten einen Uebergang von Agglutininen von der Mutter auf das Kind. Zu einem entgegengesetzten Urteil kamen jedoch Bamberg und Brugsch, die bei dem Kinde einer Thyphuskranken, das in der 2. Woche der Krankheit lebend geboren war, keine Typhusagglutine nachweisen konnten. Dass auch anaphylaktische Körper von der Mutter auf das Kind übergehen, und zwar in noch grösserer Menge als andere Antikörper, darüber berichtet Schenk. Auch Junge, die von anaphylaktischen Männchen und normalen Weibchen stammten, zeigten in der Hälfte der Fälle geringe anaphylaktische Erscheinungen. Die Uebertragung sollte durch das Sperma stattfinden. Während Eissler und Sohma einen Uebergang von Immunopsoninen nicht feststellen konnten, berichtet Busse über positive Ergebnisse. Demnach können spezifische Immunkörper von der Mutter auf das Kind übergehen, wenn dies

auch nicht bei allen Versuchen der Fall war.

## Therapie.

Zum Schlusse unserer Betrachtung wollen wir nun sehen, welche therapeutischen Massnahmen das Studium der biologischen Vorgänge während der Schwangerschaft gezeitigt hat, und wie es mit den Erfolgen dieser Therapie zur Zeit steht. Im Jahre 1908 versuchte Falk, durch Injektion von Nabelschnur- und Placentarblut gegen Carcinome vorzugehen, da von verschiedenen Seiten auf einen Parallelismus im Stoffwechsel Gravider und Carcinomkranker hingewiesen wurde. Dauernde Erfolge wurden nicht beobachtet, es schwanden wohl anfangs die Carcinomknoten, aber bald zeigte sich ein vermehrtes Wachstum, und erneute Injektionen nützten nichts mehr. Wie wir gesehen haben, besitzt ja das Schwangerenserum keine lösende Kraft auf das Carcinomgewebe. Aber auch vielleicht aus einem anderen Grunde sind die Versuche Falks negativ gewesen. Nachdem man früher Carcinome ohne Erfolg mit Fermenten behandelt hatte, glaubte Hofbauer, dass es vielmehr darauf ankäme, die Antifermentwirkungen der Gewebe gegen die abnormen Fermentvorgänge der Carcinome künstlich zu erhöhen. Hofbauer berichtet dann auch über Erfolge bei Zuführung antitryptischer Fermente. Die Untersucher, die sich mit der therapeutischen Behandlung der Schwangerschaftstoxikosen befassten, gingen von der Ueberlegung aus, dass diese durch Giftwirkungen bedingt seien, gegen die in der normalen Schwangerschaft ein Gegengift gebildet würde, dass unter pathologischen Verhältnissen fehle. Mayer und

Linser behandelten einen Herpes gestationis, der im 6 Monat der Gravidität aufgetreten war. Die Patientin hatte schon bei der vorhergehenden Gravidität eine juckende Schwangerschaftsdermatose gehabt, die nach der Geburt—2 Monate vor der Zeit—verschwand. In der jetzigen zweiten Gravidität war schon im 5. Monat mit Fieber und schweren Allgemeinerscheinungen ein pustulös- krustöser Ausschlag aufgetreten, der sich von den Extremitätenenden fast über den ganzen Körper ausdehnte. Die Patientin hatte grosse Schmerzen, konnte trotz Narkoticis nicht schlafen und hatte 1—2% Eiweiss und Cylinder. Da wegen der Infektionsgefahr eine Frühgeburt nur im äussersten Notfalle gemacht werden sollte, ging man, da Arsen, Bäder etc. vollkommen versagten, zur Injektion mit Serum über. Nach Injektion von 10 cbcm Serum einer gesunden (?) Frau (Lupus an der Nase) trat kein Erfolg auf. Nach 3 Tagen 10 cbcm und nach weiteren 3 Tagen 20 cbcm Serum von 2 gesunden Schwangeren. Die intravenösen Injektionen wurden gut vertragen und die Temperatur, die nach der 2. Injektion zurückgegangen war, wurde nach der 3 Injektion normal. Die Blasen trockneten ein und nach 2 Wochen war der Ausschlag bis auf geringe Reste verschwunden. Die Frau erholte sich schnell, das Eiweiss ging zurück, und die Patientin blieb einen Monat beschwerdefrei. Das Schwangerenserum hatte anscheinend die sonst unheilbare Krankheit geheilt. Nach 5 Wochen kehrte der Ausschlag nochmals in geringerem Masse wieder, ging aber auf eine erneute Injektion von 20 cbcm normalen Schwangerserums zurück. Am Ende der Zeit wurde ein normales Kind geboren. Gleich gute Erfolge erzielte Mayer bei 2 Fällen von Urticaria in der Gravidität, sowie in 2 Fällen von recidivierenden Pruritus mit der Jnjektion

normalen Schwangerschaftsserums. In letzter Zeit berichtet er noch über Erfolge bei Eklampsie durch intralumbale Injektion von normalen Schwangerenserum. Eine eklamptische Frau konnte Mayer allerdings nicht mehr retten und auch ein eklamptisches Kind, bei dem sichtbare Erfolge zu verzeichnen waren, starb später an Herzschwäche. Veiel injizierte einer Graviden im 9. Monat mit juckenden Erythemen und grossen aufplatzenden Blasen 10 cbcm normales Schwangerenserum. Das Jucken wurde zunächst geringer, verschlimmerte sich aber dann, so dass nochmals 20 cbcm des Serums injiziert wurden. Jetzt schwand der Juckreiz und auch erneute Blaseneruptionen blieben aus. Nach der rechtzeitigen Niederkunft traten noch einmal vereinzelte Blasen auf, heilten aber spontan. Ebenfalls sah Veiel die günstige Beeinflussung eines herpes gestationis. Rübsamen berichtet über einen negativen Erfolg mit der Serumbehandlung bei einer 1 — para im 6. Monat mit einem nicht juckenden Exanthem in Gestalt stecknadelkopfgrosser hämorrhagischer etwas erhabener Efflorescenzen an Streck- und Beugeseite des rechten Vorderarmes. Gleichzeitig bestand eine Coli - Pyelonephritis mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Mit Recht zweifelt Mayer daran, ob die nicht juckende hämorrhagische Dermatitis + Pyelonephritis eine echte Schwangerschaftsdermatose sei, denn das Serum nützt nur bei einer solchen. Auch das Serum könnte fehlerhaft gewesen sein. Mayer berichtet dann über 3 weitere Fälle, die er mit normalem Schwangerenserum heilte und zwar einen Fall von Eklampsie, einen mit Herpes gestationis und den dritten mit Akroparästhesien, Jucken etc. Neuerdings teilt Rubeska negative Resultate bei 2 Fällen von Hyperemesis gravidarum mit; in dem einen Fall injizierte er 2 mal 39 cbcm intramus-

kulär, in dem anderen 135 cbcm intravenös und 15 cbcm intramuskulär. Freund erzielte bei 3 Schwangerschaftsdermatosen (Prurigo und 2. unticarielle Erytheme), bei einer Hypermesis gravidarum mit Ikterus, Schwangerschaftsniere, beginnender Psychose und Prurigo gestationis und bei 3 Eklampsien durch intravenöse Injektionen von normalem Schwangerenserum gute Erfolge. Aber Freund hatte ausser mit Schwangerenserum mit allen möglichen Seren Erfolge zu verzeichnen. So wurde ein sehr lästiger, fortschreitender Hautausschlag bei einer Wöchnerin am 6. Tage durch Injektion von 25 cbcm frischen Pferdeserums in die Vena mediana vollkommen geheilt. Auch bei 6 puerperalen Eklampsien sah Freund nach intravenöser Injektion von 20—80 cbcm frischen Pferdeserums günstige Erfolge. Linser heilte 4 Fälle von Schwangerschaftsdermatosen (typische Urticaria, lichenartige Knötchen, Pusteln und Impetigo herpetiformis) durch Injektion von 20 cbcm Serum nicht schwangerer, gesunder Frauen. Obgleich man, wie die Versuche Freunds und Linsers zeigen, bei der Behandlung der Schwangerschaftstoxikosen von falschen Voraussetzungen ausging, sind doch Erfolge nicht zu verleugnen, wenn man auch zugeben muss, dass dieselben nur scheinbar sein können, da dieselben auch spontan hätten eintreten können, zumal viele in die Zeit nach der Geburt fallen. Ein sicheres Urteil lässt sich deshalb und auch wegen der noch relativ kleinen Zahl der Fälle nicht fällen.

## Schluss.

Werfen wir nun einen Rückblick auf das hie

Gesagte, so sehen wir trotz der grossen Zahl der Untersuchungen, dass uns nur die Schwangerschaftsdiagnose nach Abderhalden, und evtl. noch die Bekämpfung der Schwangerschaftstoxikosen zur Verwertung geblieben ist, aber es soll damit nicht gesagt sein, dass nun alle anderen Arbeiten nutzlos gewesen sind. Im Gegenteil kommt ihnen das Verdienst zu, die biologischen Reaktionen auf das Gebiet der Geburtshilfe übertragen zu haben, und vielleicht geht es wie so oft in der Medizin, dass wir in Zukunft über diese Umwege zu positiveren Resultaten, namentlich was die Aetiologie der Eklampsie angeht, kommen werden.

# Lebenslauf.

Am 4. Juni 1888 bin ich als ältester Sohn des Kaufmanns Hermann Herzberg und seiner Ehefrau Johanna geb. Löwenstein in Aerzen, Kreis Hameln geboren. Zunächst besuchte ich die Volksschule, dann eine Privatschule in Aerzen und kam Ostern 1899 auf das Gymnasium zu Hameln, an dem ich am 19. Februar 1908 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte dann Medizin und zwar 2 Semester in München, 4 Semester in Freiburg im Breisgau, woselbst ich auch in meinem 6. Semester, Winter 1910/11 mein Diensthalbjahr mit der Waffe beim Infanterie-Regiment No. 113 ableistete, nachdem ich im August 1910 mein Physikum bestanden hatte. Ich studierte dann 2 Semester in Berlin, ging im Sommer-Semester 1912 wieder nach Freiburg zurück und bestand dort am 17. November 1913 mein medizinisches Staatsexamen und am 18. November 1913 meine mündliche Doktorprüfung. Vom 1. Januar 1914 bis Ende Juli 1914 war ich als Medizinalpraktikant an der Bezirksheilanstalt Stephansfeld im Unterelsass tätig und wollte den Rest meines Praktikantenjahres am Städt. Krankenhaus I Hannover

ableisten. Durch die Mobilmachung wurde ich jedoch zum 5. August 1914 einberufen und bin seitdem als Unterarzt am Garnisonlazarett Hannover beschäftigt. Am 18. August 1914 erhielt ich vom Badischen Ministerium des Innern die Approbation als Arzt. Ich möchte nicht verfehlen, Herrn Geheimrat Krönig an dieser Stelle meinen Dank für die Uebernahme des Referats auszusprechen. Leider ist es Herrn Dr. Schlimpert, dem ich für die Anregung zu dieser Arbeit und seine Mühewaltung zu grossem Dank verpflichtet bin, nicht mehr vergönnt, diesen Dank in der fertig gedruckten Arbeit entgegen zu nehmen. Umsomehr empfinde ich es als Genugtuung, dass ich dem so jäh aus dem schaffensreichen Leben Gerissenen noch acht Tage vor seinem Tode, wo ich zu Besuch in Freiburg weilte, beim Abholen dieser Doktor-Arbeit meinen persönlichen Dank übermitteln konnte. Ich werde den sehr geschätzten Lehrer nie vergessen.